Aus dem Tropenmedizinischen Institut der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. L. Fischer

Die Bedeutung der Sulfonamide und Antibiotika in der Therapie der Asiatischen Cholera

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung des Doktorgrades

der Medizin

einer Hohen medizinischen Fakultät.

der

Eberhard-Karls-Universität

zu Tübingen

7251

vorgelegt von

Evmarie Ziekur

aus Berlin

1962

Aus dem Tropenmedizinischen Institut der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. L. Fischer

Die Bedeutung der Sulfonamide und Antibiotika in der Therapie der Asiatischen Cholera

Inaugural-Dissertation

zur
Erlangung des Doktorgrades
der Medizin
einer Hohen medizinischen Fakultät.
der
Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Evmarie Ziekur
aus Berlin

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

Dekan: Professor Dr. med. K. Brecht

Berichterstatter: Professor Dr. med. L. Fischer

F o t o d r u c k P R Ä Z I S · Tübingen

Disposition

A Einleitung : historische Bemerkungen

B I. Cholera
1. Ätiologie und Pathogenese
2. Pathologische Anatomie
3. Klinisches Bild
4. Epidemiologie

II. Therapie der Cholera
1. Allgemeintherapie
a) früher übliche Allgemeintherapie
b) heute übliche Allgemeintherapie
2. Chemotherapie
a) früher übliche Chemotherapie
b) heute: Sulfonamide und Antibiotika

I) Sulfonamide
1) historische Bemerkungen
2) Chemie der bei der Cholera angewendeten Sulfonamide
3) Pharmakologie
4) therapeutische Erfahrungen mit Sulfonamiden: in vitro
im Tierversuch
beim Menschen

II) Antibiotika
1) historische Bemerkungen
2) Chemie und Pharmakologie der bei der Cholera angewendeten Antibiotika
3) therapeutische Erfahrungen mit Antibiotika:
in vitro
im Tierversuch
beim Menschen

III) K o m b i n a t i o n : Sulfonamide und Antibiotika
in vitro
im Tierversuch

III. C h e m o p r o p h y l a x e der Cholera mit Sulfonamiden und Antibiotika

C Zusammenfassung und weitere Entwicklungsmöglichkeiten

D Literaturverzeichnis

E Lebenslauf

Die Cholera ist eine akute Infektionskrankheit, die durch den Vibrio comma cholerae verursacht wird und den Magen - Darmkanal befällt. Sie spielt als eine der grossen Wanderseuchen auch heute noch eine bedeutende Rolle. Ihre Heimat ist Ostasien, wo sie seit Jahrhunderten endemisch herrscht. Erst im Jahre 1817 überschritt sie die Grenzen ihrer ursprünglichen Endemiegebiete und wanderte bis zum Jahre 1923, während sechs ausgedehnter Pandemien, fast über die gesamte Welt. Verschont blieben nur die am weitesten südlich und nördlich gelegenen Gebiete. Die erste grosse Epidemie verbreitete sich 1817 über ganz Asien, griff jedoch noch nicht auf Europa über. Die zweite Pandemie brach von Indien ausgehend 1826 in Persien ein, gelangte über Astrachen nach Russland und erreichte 1836 Amerika. Denselben Weg nahm 1846 - 1862 die dritte Pandemie. 1868 - 1875 und 1883 - 1896 folgten die vierte und die fünfte pandemische Welle. Die sechste Pandemie wanderte 1902 von Indien ausgehend über Ceylon, China nach Russland (1908 - 1910). Seit 1923 blieb die Cholera auf Asien beschränkt.

Ätiologie und Pathogenese

Der Erreger der Cholera, der 1883 von Robert Koch entdeckte Vibrio comma, wird im Darminhalt Cholera - infizierter Personen gefunden. Er ist gramnegativ und stellt ein leicht gekrümmtes Stäbchen von 1,5 - 2μ Länge und 0,3 - 0,4μ Breite dar. Mit Hilfe einer endständigen Geissel ist er lebhaft beweglich. Der Vibrio comma kann mit Hilfe seiner Fermente Eiweiss, Mono-, Di-, und Polysacharide abbauen, bestimmte Farbstoffe durch Reduktion entfärben, und Nitrate in Nitrite umsetzen.Die Voraussetzungen für sein Wachstum und seine Vermehrung sind aerobe Bedingungen, ein p_h- Wert von 8 - 9 und die Anwesenheit von Salzen in organischen Verbindungen. Die Widerstandskraft des Keimes ist im allgemeinen nicht sehr gross. Durch Säuren (z.B.: CO_2-angereicherte Getränke), Desinfizienzien (z.B.: $KMnO_4$- Zusatz in einer Mindestkonzentration von 1 : 10 000 wirkt innerhalb 5 Minu-

ten desinfizierend) und Austrocknung (Kleiderdesinfektion in ariden Zonen an der Luft durch intensive Sonnenbestrahlung) wird er im allgemeinen abgetötet. Nur selten bleibt der Erreger im eingetrockneten Zustand virulent. Seine Resistenz in Wasser ist variabel. Sie ist abhängig von der Temperatur und dem Salzgehalt desselben, sowie von der Anwesenheit von Fäulnisbakterien. Im Eiswasser hält sich der Erreger lange, in 2% Salzwasser wurde er noch nach 74 Tagen gefunden, im Flusswasser nach 1 - 2 Wochen;im Seewasser lebt er bei 18°C nicht länger als 24 Stunden. Durch Fäulnisbakterien wird er in den durch Fäkalien verunreinigten Gewässern meist schnell überwuchert. Im Stuhl sind die Keime im Sommer nach 1 - 2 Tagen, im Winter nach ca. 1 Woche abgestorben.

Serologisch unterscheidet man die drei Haupttypen Inaba, Ogawa und Hikojima. Ausserdem gibt es hämolysierende Stämme, z. B.: Vibrio El Tor. Transmutationen zwischen den einzelnen Typen sind nicht bekannt.

Der äusserst Säure-empfindliche Vibrio comma wird normalerweise durch die Salzsäure des Magensaftes zerstört. Gelingt es ihm jedoch, diese Säureschranke zu überschreiten (im Innern von Nahrungsbestandteilen, mit kalten Getränken, welche den Magen schnell durchlaufen oder bei hyp- und anacidem Magensaft), dann kommt es zur Ansiedlung des Erregers im Dünndarm und zu dessen schneller Vermehrung im Darmlumen. Durch den Zerfall des Vibrio werden Endotoxine freigesetzt. Diese sind beständig gegen Säuren und Eiweiss-Verdauung, unbeständig gegen Alkalien. Sie führen einmal zu einer lokalen Wirkung auf das Epithel, wodurch dessen oberflächliche Schichten zerstört werden, zum anderen zu einer Toxämie und zu Veränderungen im Gewebestoffwechsel infolge plötzlich einsetzender Erhöhung der Gefässpermeabilität. Hierdurch werden die Allgemeinerscheinungen und die Organschädigungen verursacht. Wahrscheinlich kann der Cholera - Anfall auch durch anaphylaktische Reaktionen ausgelöst werden. S a n a r e l l i zeigte im Tierver-

such, dass die Toxine die Darmschleimhaut sensibilisieren und bei erneuter Einwirkung anaphylaktische Erscheinungen hervorrufen.

Pathologische Anatomie

Das pathologisch - anatomische Bild ist je nach Schwere und Dauer der Erkrankung unterschiedlich. Stirbt der Patient im Stadium algidum, so ist die Haut runzlig, livide verfärbt, das Abdomen kahnförmig eingezogen. Nach Eröffnung der Leiche zeigen sich sämtliche Gewebe sehr trocken, die Muskeln rot und hart, manchmal rupturiert als Folge heftiger Krämpfe intra vitam. Das rechte Herz, die Vv. cavae und die A. pulmonalis sind prall gefüllt mit dunklem Blut, die Vv. pulmonales sind leer. Die Lunge ist gewöhnlich anämisch, trocken, geschrumpft, sehr selten weist sie eine Stauung auf.

Der Peritonealraum ist, wie alle Körperhöhlen, ausgetrocknet. Die Gallenblase stellt sich angefüllt mit Galle, welche manchmal Vibrionen enthält (G r e i g), dar. Das Vorhandensein derselben bewirkt eine entzündliche Reaktion der Schleimhaut der Gallenblase. Bei länger bestehender Krankheit kommt es zu degenerativen Veränderungen des Parenchyms von Leber, Niere und Nebenniere. Das Netz ist injiziert; die rosenrot gefärbte Serosa der Dünndarmschlingen zeigt häufig einen Eiweiss-reichen Belag, welcher mikroskopisch desquamierte, z.T. verschleimte Deckzellen des Peritoneums darstellt. Die stark gefüllten Dünndarmschlingen fühlen sich eigenartig teigig an. Der Darminhalt besteht aus einer reiswasserähnlichen Flüssigkeit, enthält meist Epithelfetzen und handschuhfingerförmige Epithelüberzüge von Darmzotten (S. E u g e n - F r ä n k e l - S i m m o n s, S t o e r k). Manchmal sieht man Blutbeimengungen. In den wässrigen Stühlen finden sich die Vibrionen fast in Reinkultur. Schnitte durch die Darmwand zeigen, dass der Erreger die Basalmembran der Epithelien nie überschreitet (nach S t o e r k). Die ödematöse Schleimhaut

des Dünndarms ist entweder intensiv gerötet oder rosa- bis hortensienrot. Sie weist feinste Gefässinjektionen, nicht selten Petechien oder grössere Ekchymosen auf. Bei längerem Bestehen der Erkrankung kommt es zur Nekrotisierung und Desquamation der Schleimhaut, sowie zur Entzündung der freiliegenden Submucosa (Choleratyphoid). In manchen schnell tödlich verlaufenden Fällen besitzt die Schleimhaut eine blasse, grauweisse Färbung. Die Dickdarmschleimhaut wird von den Veränderungen nur selten betroffen.

Klinisches Bild

Die Inkubationszeit beträgt 2 Stunden bis 4 Tage, im Mittel 24 - 48 Stunden. Der Schweregrad des klinischen Bildes ist sehr unterschiedlich, sowohl individuell als auch bei den einzelnen Epidemien. Vom Autreten leichter Durchfälle (Cholerine) bis zu schwersten Diarrhöen, ja Coma uraemicum und Kreislaufkollaps gibt es alle Zwischenstufen. Es werden sogar völlig symptomlose Infektionen beschrieben.

Die Krankheit beginnt in allgemeinen plötzlich mit uncharakteristischen Durchfällen, welche zuerst noch breiig bis dünnflüssig, fäkulent und bräunlich gefärbt sind, dann schnell wässrig, reiswasserähnlich werden und an Zahl zunehmen. Tenesmen treten hierbei so gut wie niemals auf. Bald kommt es zu häufigem Erbrechen; zunächst werden noch Speisereste entleert, doch allmählich wird auch das Erbrochene wässrig. Infolge des grossen Wasser- und Mineralverlustes (hauptsächlich NaCl) treten schwere Allgemeinsymptome auf: Starker Durst, Wangenschleimhaut und Lippen werden trocken und rissig, die Zunge zeigt einen grauen Belag. Der Patient wird benommen, verfällt rasch und bekommt Muskelkrämpfe, besonders in den Waden. Die Haut fühlt sich kalt an, obwohl der Kranke unter Hitzegefühl leidet. Die Stimme klingt heisser, sodass man von einer vox cholerica spricht. Es kommt zu Kreislauferscheinungen, welche den Übergang des ersten Krankheitsstadiums ins Stadium algidum

anzeigen. Dieses tritt im allgemeinen nach 1 - 2 Tagen, selten innerhalb weniger Stunden in Erscheinung. Die Haut wird runzlig (Waschfrauenhände), blass und zyanotisch. Die Augen sinken tief in die Orbita zurück; das Abdomen ist oft zum Kahnbauch eingezogen. Es treten Kollapszeichen auf, da es infolge des Flüssigkeitsverlustes zur Verminderung des Blutplasmas und zur Erhöhung der Konzentration und Viskosität des Blutes kommt. Der Blutdruck sinkt, der Puls wird klein und beschleunigt, die Herztöne sind nur noch schwach hörbar. Die Urinmenge nimmt ab, das spezifische Gewicht des Harns zu. Der Urin wird sauer und enthält Eiweiss und granulierte Zylinder. Es kann zum völligen Nierenversagen kommen. Wenn dieses länger besteht, stirbt der Patient in der Urämie (renaler Typ). Der Tod kann jedoch auch infolge Kreislaufversagens eintreten (vasomotorischer Typ). Eine besondere Form ist die Cholera sicca, bei welcher die Allgemeinerscheinungen und der Tod innerhalb weniger Stunden, ohne die sonst so charakteristischen Durchfälle, eintreten. Auch kann sich an die Cholera-Attacke ein mit Fieber, Delirien und Somnolenz einhergehender Zustand anschliessen. Dieses, Choleratyphoid bezeichnete Krankheitsbild, wird durch eine Sekundärinfektion der Darmschleimhaut mit Darmbakterien verursacht.

In jedem Stadium ist eine Besserung und vollständige Genesung möglich. Das Überstehen der Cholera hinterlässt eine lang andauernde Immunität.

Die Prognose ist abhängig von der Schwere der Erkrankung, der Dauer und Stärke des Flüssigkeitsverlustes und der Urämie, vom Grad des Kollapses, vom Alter und vom Ernährungszustand des Patienten. Für Kinder unter fünf Jahren und Kranke über fünfzig Jahre ist die Prognose besonders schlecht.

Die Mortalität beläuft sich bei der unbehandelten Cholera auf ca. 50 % nach N a u k , 50 % - 82 % nach K o l l e - H e t s c h .

Epidemiologie

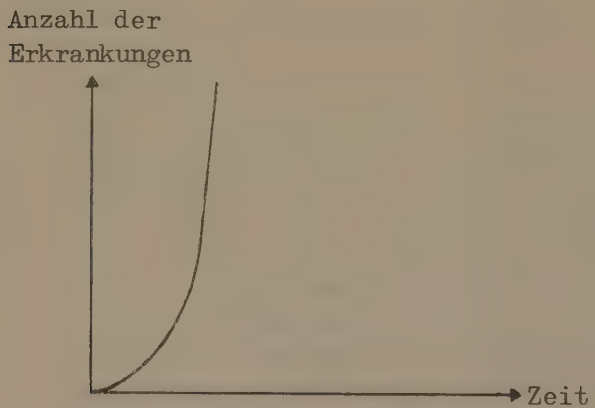
Der Mensch allein ist Träger der Infektion. Die Ansteckung erfolgt durch die perorale Aufnahme des Vibrio comma. Die Empfänglichkeit und Schwere des Krankheitsbildes ist unterschiedlich. Die Aufnahme virulenter Keime führt nicht in jedem Falle zur Erkrankung oder zum Trägertum. Die Empfänglichkeit ist ausser von der individuellen Disposition, abhängig von folgenden Faktoren: anacider und hypacider Magensaft fällen die Schranke für die Passage des Erregers in den Dünndarm. Ausserdem scheint für ein Haften der Infektion ein bestimmter alkalischer Darminhalt eine Rolle zu spielen. Zusätzliche Erkrankungen, wie Schistosomiasis, Ankylostomiasis, Amoebiasis, Ascariasis, Malaria oder Pellagra, begünstigen das Angehen der Infektion. Eine besonders hohe Empfänglichkeit besteht nach Hungersnöten, Kriegen oder sonstigen Notzeiten (z.B.: China 1938), da sie eine allgemeine Resistenzminderung mit sich bringen. Immunisatorische Einflüsse wirken sich aus, denn nach schweren Cholerajahren nimmt die Anzahl der Erkrankungen ab. Die Dauer des Cholera-freien Intervalls steht in direkter Proportion zum Durchseuchungsgrad. Ausserdem scheint die Empfänglichkeit auch von der Entwicklung neuer Erregervarianten abhängig zu sein. Wie wäre es sonst zu erklären, dass 1817 die Cholera plötzlich zur Wanderseuche wird und die Pilgerzüge - früher selten Anlass grösserer Epidemien - nun ausgesprochene Pandemien verursachen? Was die Schwere der Infektion anbelangt, so ist sie bei den einzelnen Menschen sehr unterschiedlich; ausserdem nimmt sie vom Beginn bis zum Höhepunkt einer Epidemie zu, dann wieder ab. N. Chakravarty (1954) vermutet, dass dies auf die Entwicklung von Bakteriophagen zurückzuführen ist.

Von grosser epidemiologischer Bedeutung ist die Dauer der Vibrionen-Ausscheidung. Sie schwankt zwischen 14 - 28 Tagen. Die Patienten scheiden den Erreger während der Inkubationszeit, während der Er-

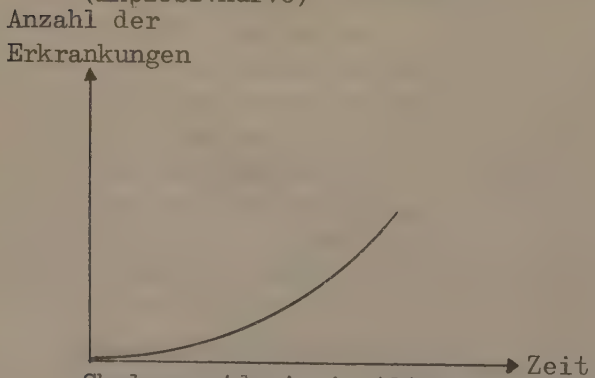
krankung und zu Beginn der Rekonvalescenz aus. Ausserdem hat sich erwiesen, dass es auch gesunde Keimträger gibt. Dies sind Personen, die ohne selbst zu erkranken, den Vibrio ausscheiden, gewöhnlich allerdings nur 5, selten 10 Tage. Sie betragen bei Epidemien ungefähr 7 % der Bevölkerung (R. P o l i t z e r , 1957). Zu erwähnen ist ferner, dass die Vibrionenausscheidung intermittierenden Charakter hat und deshalb die Stuhlproben stets wiederholt untersucht werden müssen.

Die A u s b r e i t u n g der Cholera erfolgt in Abhängigkeit vom Land-, See- und Luftverkehr. Infektionsvermittler sind die Fäces infizierter Personen. Die Hauptinfektionsquelle ist das Wasser. Der Erreger kann sich in verseuchten Flüssen, Brunnen oder Wasserleitungen lange halten. Das Wandern der Seuche flussabwärts ist im Osten ein bekanntes Phänomen. Besonders gute Streuung findet statt bei feucht-warmem Wetter, da hier einerseits die Zahl der Wasserstellen durch Eintrocknen abnimmt, andererseits der Wasserverbrauch steigt und somit die Gefahr der Verunreinigung erhöht ist. Eine weitere Infektionsquelle sind Kranke oder gesunde Keimträger. Während nach P o l i t z e r (1957) die Kontaktinfektion von untergeordneter Bedeutung ist, behauptet N a u k (in: Die Infektionskrankheiten des Menschen und ihre Erreger), dass die Übertragung der Seuche zu einem hohen Prozentsatz auf diesem Wege stattfindet. Je enger die Menschen zusammenleben und je primitiver die hygienischen Verhältnisse sind, desto leichter breitet sich die Cholera durch Kontaktinfektion aus. Besonders gefürchtet sind aus diesem Grunde, und wegen der Gefahr der Wasserverunreinigung, religiöse Feste und Pilgerzüge, wie sie alljährlich in Indien stattfinden. Die Pilgerzentren Indiens sind auf der Karte Seite 10 dargestellt. Der Epidemieablauf ist bei den beiden erwähnten Infektionsmöglichkeiten grundsätzlich verschieden. Bei Verunreinigung des Wassers bricht die Seuche explosionsartig aus und bleibt auf das Versorgungsgebiet der betreffenden Wasserstelle beschränkt oder führt erst anschliessend zur

Kontaktinfektion. Bei letzterer beobachtet man eine langsame Zunahme der Zahl der Erkrankungen. Als klassisches Beispiel hierfür sei die Hamburger Choleraepidemie 1892 erwähnt (siehe Skizze unten). Hauptsächlich betroffen war damals Hamburg, das sein Wasser direkt aus der Elbe bezog. Altona, dessen Wasser unterhalb aus der Elbe entnommen und zuerst gereinigt wurde, wies nur wenige Infektionen durch Kontakt auf. In zwei Monaten erkrankten damals 16 856 Menschen, von denen 8 665 starben.



Choleraepidemie in Hamburg
(Explosivkurve)



Choleraepidemie in Altona
(Tardivkurve)

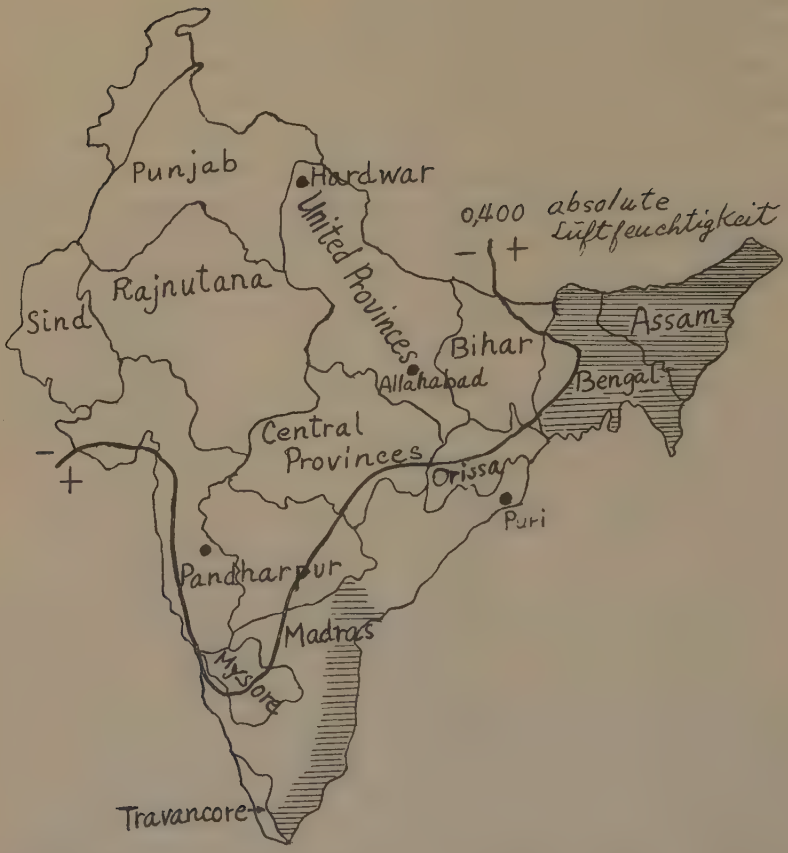
Eine dritte Infektionsquelle sind Nahrungsmittel. Die Choleravibrionen können sich an Gemüse und Früchten bis zu fünf Tagen lebend erhalten (K o l l e - H e t s c h). Auch hierzu ein Beispiel: Eine der jüngsten Epidemien brach 1947 in Ägypten aus und forderte in weniger als zwei Monaten von 20 877 Erkrankten 10 265 Todesopfer. Da zu diesem Zeitpunkt die Cholera östlich von Ägypten nicht herrschte, wird angenommen, dass sie auf dem Luftwege eingeschleppt und durch den Genuss infizierter Datteln verbreitet wurde (N a u k). Eine Ausbreitung des Erregers durch Fische, Vögel oder Fliegen ist denkbar, aber nicht gesichert.

Ausser von den bisher erwähnten Faktoren, wird ein Fortschreiten der Seuche auch von der Infektiosität und Pathogenität des Erregers bestimmt.

Ein enger Zusammenhang besteht zwischen j a h r e s z e i t l i c h e r V e r t e i l u n g d e r S e u c h e , K l i m a u n d g e o g r a p h i s c h e r L a g e . Die Skizze Seite 10 zeigt die Indischen Provinzen und die Endemiegebiete. Nach L. R o g e r s tritt die Cholera in letzteren zu allen Jahreszeiten auf, im Gegensatz zu den Epidemiegebieten, in welchen die Krankheit vollkommen erlischt, wenn die absolute Luftfeuchtigkeit unter 0,400 sinkt (meist Januar oder Februar). Der Anstieg der absoluten Feuchtigkeit im März, April, Mai führt daher regelmässig zu einer starken Zunahme der Choleraerkrankungen.

Fällt in einem Jahr der Monsun aus, so kann man für das kommende Jahr mit Sicherheit den Ausbruch grosser Choleraepidemien in den betroffenen Gebieten voraussagen, da sich infolge der Trockenheit Hungersnöte entwickeln, welche die Resistenz der Bevölkerung mindern.

Als Hauptendemiegebiete gelten nach P o l l i t z e r (1957): Bengal mit den Nachbarstaaten Assam, Bihar und Orissa, das Delta des Cauvery in Madras, sowie Pakistan und Burma. Indien steht mit 79 % aller Cholera-Todesfälle an der Spitze, gefolgt von Pakistan mit 19 % und Burma mit 1,5 %.



(Skizze nach R o g e r s, L., Brit. Med. J. 1957, S. 1193)

——— Indische Provinzen vor 1948

▨ Cholera - Endemiegebiete

——— Linie der absoluten Luftfeuchtigkeit im Januar

\+ absolute Luftfeuchtigkeit höher als 0,400

— absolute Luftfeuchtigkeit niedriger als 0,400

● Pilgerzentren

Das Charakteristikum dieser Gebiete ist: das feucht-warme Klima, die Lage im Tiefland, am Fluss, hauptsächlich am Delta, wo einerseits ein hoher Grundwasserspiegel besteht, andererseits die Bevölkerungsdichte gross, die Hygiene schlecht und die absolute Luftfeuchtigkeit hoch ist. In solchen Gebieten entwickelt sich eine allgemeine Immunität und es entsteht ein Gleichgewicht zwischen Erreger und menschlichem Organismus. Durch Hungersnöte oder durch der Einstrom nicht immunisierter Menschen, wird dieses Gleichgewicht gestört; dann nimmt die Zahl der Choleraerkrankungen sprunghaft zu.

Nach diesen einleitenden Seiten und auf Grund der Tatsache, dass die Cholera allein in der Zeit von 1889 - 1939 für jährlich 344 000 Todesfälle (R o g e r s 1944) verantwortlich zu machen war, erhebt sich die Frage: Wie wurde die Seuche früher behandelt und welche Bedeutung hat die moderne Sulfonamid- und Antibiotika-Therapie?

T h e r a p i e der C h o l e r a

Ziel einer wirksamen Cholera - Therapie sind folgende Forderungen:

1. Vernichtung des Vibrio comma
2. Neutralisierung der freiwerdenden Endotoxine
3. Verhütung von Sekundärinfektionen des Darms
4. Unterstützung des Kreislaufs
5. Ausgleich der Bilanzstörungen im Wasser-, Salz- und Säurehaushalt des Organismus.

Entsprechend diesen fünf Punkten kann man die Cholera-Therapie in eine Allgemeintherapie (4+5) und in eine Chemotherapie (1-3) unterteilen.

Allgemeintherapie

Im Vordergrund der Cholera-Therapie steht auch heute noch

die Allgemeintherapie. Eine der bedeutendsten Neuerungen auf diesem Gebiete führte R o g e r s 1913 ein. Er sah in dem grossen Flüssigkeits- und Salzverlust eine der Hauptursachen der schweren Allgemeinerscheinungen bei der Cholera. Daher empfahl er Infusionen von hypertonischen Kochsalzlösungen. Während die Mortalität vorher 50 % und mehr betrug, sank sie nun auf 32 % (L a h i r i), in anderen Kliniken sogar auf 29,6 % (C h a k r a v a r t y).

Heute verwendet man gewöhnlich normale oder hypertone Salzlösungen, je nach Grösse des Flüssigkeitsverlustes und Schwere der Hypochlorämie. Da sich als Folge der Hypochlorämie im allgemeinen eine Acidosis entwickelt, wird der Infusion bei leichter Acidosis Natriumlaktat (1/6-molare Lösung), bei schweren Fällen 2 % Natriumbikarbonatlösung, bei Bestehen einer Urämie 5 % Natriumbikarbonatlösung beigefügt. Ein Zusatz von 5 % Glucoselösung hat sich als unterstützende Massnahme bei Anurie gut bewährt.

Als Mass für den Bedarf an Infusionsflüssigkeit, kann das spezifische Gewicht des Blutes gelten. Es beträgt normalerweise 1056 für östliche Eingeborene, 1058 für Europäer. Ein spezifisches Gewicht von 1061 zeigt einen Verlust von 0,5 l, 1062 von 2 mal 0,5 l, 1063 von 3 mal 0,5 l usw. an. Die benötigte Flüssigkeitsmenge um einen Erwachsenen über das kritische Stadium zu bringen, schwankt zwischen 3 - 6 l und darüber. Das Ziel sollte sein, eine adäquate Hydratation ohne Ödeme zu erreichen.

Adrenalin, Digitalis oder Strophantin werden zur Unterstützung der Kreislauffunktion gegeben.

Sind die Erfolge der symptomatischen Allgemeintherapie auch ermutigend, so ist doch, um die Mortalität weiter zu senken, eine wirkungsvolle causale Therapie, die Chemotherapie, unerlässlich.

Chemotherapie

Die Bestrebungen der Chemotherapie waren von jeher, den Vibrio comma zu zerstören und die freiwerdenden Endotoxine zu neutralisieren.

So empfahl R o g e r s die perorale Anwendung von Kaliumpermanganat als 1/2% Lösung oder in Form von Pillen. Um die Toxine durch Absorption zu binden und dadurch unwirksam zu machen, wurden Bolus alba (=Kaolin, ein Adsorbens, Adstringens und Desinfizienz) und Tierkohle in grossen Mengen verabfolgt. Die Ergebnisse dieser früher üblichen Therapie waren sehr unterschiedlich und nicht zuverlässig.

T o m b wendete in Indien eine Mischung bestimmter Öle (Ol. anis, Ol. cajup., Ol. junip., Sp. aether. und Acid. sulf. aromat.) an.

A s h e s h o v , K h a n und L a h i r i züchteten spezifische Bakteriophagen und injizierten diese den Patienten. Doch gehört auch diese Therapie der Vergangenheit an.

Die Anwendung von Morphium, Opium und Atropin zur Ruhigstellung der Peristaltik, verursachte eine starke Vermehrung der Erreger im Darm und wirkte sich somit schädlich aus.

Abführmittel, gegeben in der Absicht, den Erreger schnell aus dem Organismus zu befördern, brachten verstärkte Reizung der Darmschleimhaut und erhöhten Flüssigkeits- und Mineralverlust mit sich.

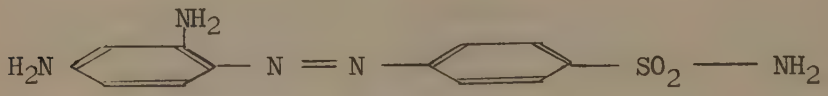
G h o s h u. a. versuchten durch intraperitoneale Injektionen eines antitoxischen Serums Besserung zu erzielen. Tatsächlich gelang es ihnen, die Mortalität, bei frühzeitiger Verabfolgung des Serums, zu senken.

Doch all diese Therapieversuche führten zu keiner erheblichen Senkung der Mortalität und so ist es verständlich, dass mit der Entwicklung der Sulfonamide und Antibiotika neue Hoffnung auf eine wirkungsvolle Chemotherapie der Cho-

lera erwachte.

Sulfonamide

Als den Chemikern Mietsch und Klarer im Jahre 1932 die synthetische Darstellung des Prontosils gelang, ahnten sie wohl kaum, von wie grosser Bedeutung diese Entdeckung war. Es vergingen noch drei Jahre, bis Domagk 1935 Strektokokken-infizierte Mäuse mit Prontosil heilte und sich das Medikament auch in der Klinik erfolgreich zeigte. Zuerst machte man die im Prontosil enthaltene Azogruppe für den chemotherapeutischen Effekt verantwortlich, doch dann konnten Trefouel (1935) und Bovet, Nitti nachweisen, dass die Wirkung des Prontosils auf der im Körper abgespaltenen Sulfanilamid- bzw. Sulfonamidgruppe beruht.

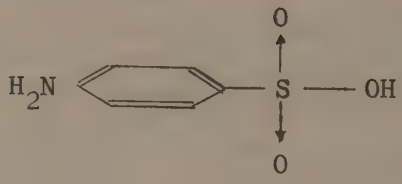


Prontosil

Sulfanilamid

Chemie:

Das Sulfonamid ist ein Amid der p-Aminobenzol-sulfonsäure (= Sulfanilsäure).



Seine therapeutische Wirkung wird erheblich gesteigert durch Substitution. Aus diesem Grunde wurden zahlreiche Substitutionsprodukte geschaffen, welche alle unter dem Sammelbegriff "Sulfonamide" laufen. Die an der Sulfanilamidgruppe substituierten Verbindungen werden N_1-Derivate (Substituent R_1), die an der Aminogruppe substituierten Verbindungen N_4-Derivate (Substituent R_4) bezeichnet. Die allgemeine Formel lautet:

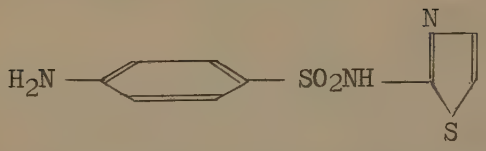
Alle Sulfonamide sind farblose, schlecht wasserlösliche Substanzen. Als schwache Säuren bilden sie lösliche Natriumsalze. Die einzelnen Sulfonamide unterscheiden sich nicht wesentlich hinsichtlich der Spezifität ihrer Wirkung. Jedoch lässt ihr Verhalten im Organismus (Resorption und Elimination) verschiedene Anwendungsmöglichkeiten unterscheiden.

Folgende Sulfonamide wurden betreffs ihrer Wirkung auf Choleravibrionen in vitro, im Tierversuch und beim Menschen untersucht:

S u l f a n i l a m i d :

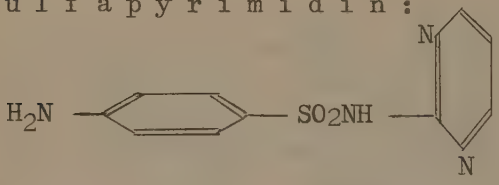
Hat sich zur Behandlung einfacher Infektionen als ausreichend erwiesen, versagt jedoch bei schweren septischen Zuständen. Nach peroraler Aufnahme wird Sulfanilamid sehr leicht resorbiert und erscheint zu 90 % im Harn.

S u l f a t h i a z o l :



Sulfathiazol wurde 1940 in die Therapie eingeführt. Es ist wirksamer als das Sulfanilamid. Im Darm wird es schnell resorbiert, die Elimination erfolgt durch die Nieren. Toxische Nebenwirkungen wie Erbrechen und Nierenschädigungen treten nicht selten auf. Deshalb versuchte man ein weniger toxisches Sulfonamid zu entwickeln. Dieses wurde 1943 von R o b l i n synthetisiert und heisst:

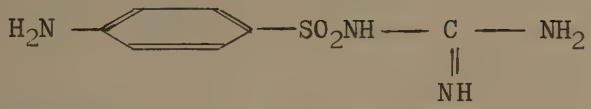
S u l f a p y r i m i d i n :



Neben einer guten chemotherapeutischen Wirksamkeit - sie ist der des Sulfathiazols gleichzustellen - zeichnet es sich vor allem durch seine geringe Toxicität aus. Die Resorption im Darm erfolgt noch schneller als bei Sulfathiazol. Das Medikament erscheint zu 70 - 80% im Harn.

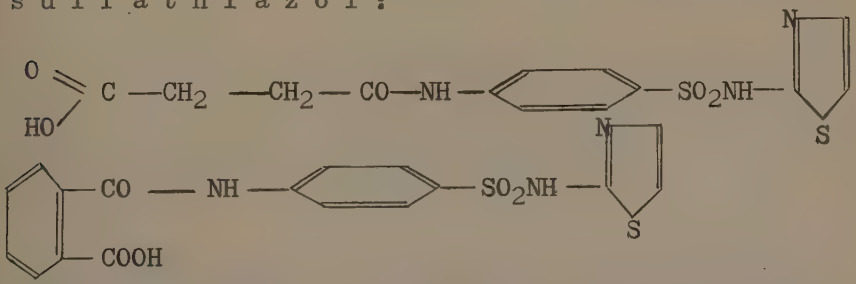
Für die Therapie infektiöser Darmerkrankungen, wie z.B. der Cholera, wurden Sulfonamide entwickelt, die durch geringe Löslichkeit und schlechte Resorbierbarkeit gekennzeichnet sind. Hierdurch werden einerseits eine ausreichende Verweildauer und Konzentration im Darm erreicht, andererseits toxische Nebenwirkungen, vor allem seitens der Niere vermieden. Diesen Anforderungen entsprechen in hohem Masse: Sulfaguanidin, Succinylsulfathiazol, Phthalylsulfathiazol, Formo-Sulfathiazol und Formo-Sulfacetamid.

S u l f a g u a n i d i n :



Sulfaguanidin wurde 1940 erstmals von R o b l i n und Mitarbeitern synthetisch hergestellt. An Hand ausführlicher experimenteller und klinischer Untersuchungen konnte unter anderem von S t i c k l und G ä r t n e r nachgewiesen werden, dass Sulfaguanidin auf die gramnegativen Stäbchen der normalen und pathologischen Darmflora stark bakteriostatisch wirkt. Sulfaguanidin ist ein schwer resorbierbares Sulfonamid. Nach Untersuchungen von F r i s k werden 75 - 85 % der aufgenommenen Menge im Stuhl, der Rest im Harn ausgeschieden. Die Toxicität ist gering.

S u c c i n y l s u l f a t h i a z o l und P h t h a l y l s u l f a t h i a z o l :



Succinylsulfathiazol ist das 2(N_4-succinylsulfanilamido)thiazol, Phthalylsulfathiazol ist das 2(N_4-phthaloylsulfanilamido)thiazol. Durch Substitution eines H-Atoms der Aminogruppe des Sulfathiazols durch einen Succinyl- oder Phthaloylrest, verschwindet in vitro die antibakterielle Wirkung. Im Darm jedoch wird die Verbindung durch Abspaltung des Säurerestes in den wirksamen Sulfarest mit freier NH_2-Gruppe zerlegt. Dadurch wird die Resorption verzögert. Nebenwirkungen wurden nur selten beobachtet.

F o r m o - S u l f a t h i a z o l :

Das Sulfonamid wurde von D r u e y dargestellt. Es ist ein Kondensationsprodukt des Formaldehyds und des Sulfathiazols. Seine Strukturformel ist bis heute noch nicht bekannt.

N e i p p , A l l e m a n n und M e i e r vermuten auf Grund von Versuchen in vitro und am Tier, dass die bakteriostatische Wirkung des Formo-Sulfathiazols nicht allein auf einer Einwirkung des im Darm abgespaltenen Sulfathiazols auf pathogene Keime, sondern auch auf einer antibakteriellen Wirkung des Formaldehyds beruht. Untersuchungen von R o s e n m u n d ergaben, dass Formo-Sulfathiazol im menschlichen Verdauungstrakt nur zu einem sehr geringen Teil resorbiert wird. Der grösste Teil wird im Stuhl ausgeschieden. Auffallend ist das Fehlen toxischer Nebenwirkungen.

F o r m o - S u l f a c e t a m i d :

Wirkt ähnlich wie Formo-Sulfathiazol und kann auch hinsichtlich seiner Resorption und Elimination mit diesem verglichen werden.

Die Sulfonamide werden nur zum Teil in aktiver Form eliminiert. Der Rest wird chemisch verändert ausgeschieden. Diese chemische Veränderung geschieht:

1. durch Acetylierung an N_4. Hierdurch wird ein Verlust der chemotherapeutischen Wirkung erreicht. Die Acetylierung erfolgt zum grössten Teil in der Leber, jedoch auch im Blut und in den Nieren. Acetylierte Sulfonamide kristallisieren leicht in den Nierentubuli aus und führen so zu schweren Schädigungen.
2. durch Oxydation des aromatischen Ringes. Hierdurch entsteht Phenol, welches nach Paarung mit Glukuronsäure oder Schwefelsäure ausgeschieden wird.

3. durch das Ferment Sulfamidase, welches den Sulfonamidrest in Sulfanilsäure und eine Aminbase spaltet.

Pharmakologie:

Eine klare Darstellung der W i r k u n g s w e i s e der Sulfonamide wurde von W o o d s und F i l d e s entwickelt und durch Experimente gesichert: "Das zellfremde Sulfanilamid und seine Derivate verdrängen die für den Bakterienstoffwechsel notwendige p-Aminobenzoesäure nach dem Massenwirkungsgesetzt". Da die p-Aminobenzoesäure in bestimmten Fermentsystemen vorkommt - a) in der Folinsäure, welche als Bestandteil eines Fermentes an der intrazellulären Thymin- und Purinsynthese beteiligt ist und b) als Coferment bei der enzymatischen intrazellulären Methioninsynthese - kann man die Sulfonamide als Fermentgifte bezeichnen. Sie beeinflussen den Stoffwechsel der Bakterien und hemmen deren Wachstum und Vermehrung (Bakteriostase). Die so geschädigten Erreger fallen dann umso leichter den Phagozyten des menschlichen Organismus anheim. M u r a n o vermutet neben dieser rein antibakteriellen, auch eine antitoxische Wirkung auf die Endo- und Ektotoxine der zerfallenen Bakterien.

Die T o x i c i t ä t der Sulfonamide bei einmaliger Anwendung ist gering. Die akut letalen Dosen betragen 0,2 - 0,4 % des Gesamtkörpergewichts. Doch kann dies nicht als Mass für die klinische Verträglichkeit dienen. Vielmehr muss die Toxicität bei längerer Verabreichung ermittelt werden.

Im einzelnen wurden folgende Nebenwirkungen beobachtet: Granulozytopenie, Hämolyse, Anämie infolge Met-Hb- und Sulf-Hb-Bildung, Porphyrinurie, Auskristallisieren der Sulfonamide in den Nierentubuli, Neuritis, Hepatits, Dermatitis, Fieber, Störungen der Darmflora und dyspeptische Beschwerden, Erbrechen, Hemmung der Carboanhydratase und Verhinderung des Jod-Einbaus in die Schilddrüsenhormone.

Da bei der Therapie der Cholera nur schwer resorbierbare Sulfonamide über kurze Zeit angewendet werden, kann mit dem Fehlen von Nebenwirkungen gerechnet werden.

Therapeutische Erfahrungen

Bevor auf die therapeutischen Erfahrungen der einzelnen Autoren eingegangen wird, soll zunächst über verschiedene Untersuchungen der Sulfonamidwirkung auf Choleravibrionen in vitro und im Tierversuch berichtet werden.

C o l l i e r u. a. (1949) stellten fest, dass Sulfaguanidin in einer Konzentration von 2000 µg/ml keine, in gesättigter Lösung geringe vibriostatische Wirkung auf ein Inokulat von 10^6 Vibrionen/ml ausübt. Andererseits konnten S a d u s k und O s w a l d nachweisen, dass Sulfaguanidin in einer Konzentration von 500 µg/ml fünf Tage lang eine deutlich vibriostatische Wirkung zeigt. Auch G o h a r (1953) erhielt bei einer Mindestkonzentration von 600 µg/ml eine bakteriostatische Wirkung.

Es scheint so, als ob Sulfaguanidin in vitro nur auf kleinere Inokulate (unter 800 000 Organismen/ml) vibriostatisch wirkt, sein Wert also im Hinblick auf seine Unfähigkeit mit grossen Erregermengen fertig zu werden, beschränkt ist (C o l l i e r u.a. 1949).

Weitere in vitro Versuche von G o h a r (1953) zeigen die vibriostatische Wirkung von Succinylsulfathiazol und Sulfapyrimidin in Mindestkonzentrationen von 800 µg/ml bzw. 150-500 µg/ml.

Nach S a d u s k und O s w a l d ist Sulfathiazol in einer Konzentration von 0,1 mg/100 ccm in vitro wirksam und aktiver als Sulfapyrimidin und Sulfanilamid. Es wird jedoch wahrscheinlich zu schnell aus dem Darm resorbiert, um bei der Choleratherapie nützlich zu sein.

B h a t n a g a r u. a. (1948) sahen, dass Formo-Sulfa-

thiazol in einer Konzentration von 5 mg/10 ml das Vibriowachstum hemmt, in einer Konzentration von 50 mg/ 10ml den Vibrio abtötet. Dies konnten G o h a r u. a. (1953) bestätigen, indem sie bei einer Mindestkonzentration von 400 µg/ ml eine bakteriostatische, bei einer Konzentration von 10 000 µg/ ml eine vibriocide Wirkung erhielten. C o l l i e r u. a. (1949) hingegen konnten bei der Anwendung gesättigter Lösungen von Formo-Sulfathiazol und einem Inokulat von 10^6/ml nur über geringe vibriostatische und keine vibriocide Wirkung berichten.

B o s e (1949) fand, dass Formo-Sulfacetamid in vitro eine stärker bakteriostatische Wirkung auf Choleravibrionen ausübt, als Formo-Sulfathiazol.

Exakte Vergleiche zwischen den einzelnen Ergebnissen dieser in vitro Versuche können allerdings nicht gezogen werden, da die bakteriostatische und baktericide Wirkung der Chemotherapeutika weitgehend von den Kulturbedingungen abhängig ist und diese nicht einheitlich waren. So benützten z.B.: S a d u s k und O s w a l d eine synthetische Nährlösung, während C o l l i e r u. a. ihre Versuche mit Peptonwasser ausführten. Letzteres enthält jedoch im allgemeinen Sulfonamid-Antagonisten. Vielleicht beruhen darauf die schlechten Ergebnisse C o l l i e r s und seiner Mitarbeiter. Weitere, die Ergebnisse beeinflussende Faktoren waren: verschiedene Typen und Mengen des Vibrio comma, wechselnder p_h der Nährböden, ungleiche Bebrütungstemperatur und - zeit, unterschiedliche Dauer der Einwirkungszeit der Sulfonamide, Schwankungen in der Höhe der O_2 - Zufuhr und verschiedene Konzentrationen der Chemotherapeutika.

Nur mit Vorbehalt wird daher zusammenfassend festgestellt: Sulfaguanidin, Sulfaguanidin, Sulfapyrimidin, Sulfathiazol, Succinylsulfathiazol, Formo-Sulfacetamid und Formo-Sulfathiazol wirken in vitro bakteriostatisch, letzteres auch baktericid.

Die Wirksamkeit der Sulfonamide in vitro kann nicht als ein-

deutige Grundlage der Beurteilung ihrer Wirkung in vivo in Betracht gezogen werden. Für Unterschiede der in vitro und in vivo feststellbaren Wirkungen, gibt es eine Reihe von Erklärungsmöglichkeiten, die einmal im Verhalten der Chemotherapeutika, zum andern im Verhalten der Erreger im Organismus begründet sind. Einige der die Wirkung beeinflussenden Faktoren seien hier genannt: die Anzahl der inokulierten Keime, die Dosis, die Toxicität, die Resorption und Elimination, die Geschwindigkeit der Diffusion in den Nährboden, die Umwandlung des Medikamentes durch Fermente im Organismus in unwirksame Verbindungen, Sauerstoffgehalt, p_h - Verschiebungen, durch Autolyse nekrotischer Gewebsbestandteile freiwerdende Stoffe und nicht zuletzt die Resistenz des Versuchtstieres gegen den Erreger, sind von Bedeutung.

Trotz dieser Bedenken sind Versuche in vitro berechtigt, da die gleichzeitige Testung verschiedener Chemotherapeutika gegen einen Erregerstamm, relative Zahlenwerte ergibt, die - mit gewissen Einschränkungen - in der Regel eine Auswahl der Präparate mit optimaler Wirkungsaussicht gestatten.

Um weitere Anhaltspunkte über die Wirkung der Sulfonamide bei der Cholerainfektion zu gewinnen, wurden von verschiedenen Autoren Tierversuche ausgeführt.

B h a t n a g a r u. a. (1948) injizierten Cholera-infizierten Mäusen 2 Tage vor, bis 4 Tage nach der Infektion, täglich morgens und abends intraperitoneal oder subcutan 40-50 mg Formo-Sulfathiazol. Alle Tiere überlebten. Wurde das Sulfonamid peroral gegeben, so überlebten nur 20 % der Tiere. Der Grund hierfür ist, dass der Vibrio comma beim Tier nicht nur im Darmlumen (wie beim Menschen), sondern vor allem im Blut und in den Geweben vorkommt. Daher kann ein befriedigendes therapeutisches Resultat beim Tier nur durch eine Konzentrierung des Chemotherapeutikums im Blut und in den Geweben erhalten werden, was bei peroraler Applikation des schlecht resorbierbaren Formo-Sulfathia-

zols nicht gewährleistet wird.

R. L. G a u l d u. a. (1949) berichten über die Behandlung Cholera-infizierter Mäuse mit Sulfapyrimidin. Die Tiere bekamen das Sulfonamid 2 und 6 Stunden nach der Inokulation der Erreger. 35 von 60 so behandelten Tieren überlebten, im Vergleich zu 8 von 30 unbehandelten Tieren.

Die folgenden Versuche wurden nach experimenteller Infektion von Meerschweinchen durchgeführt:

G o h a r und E l K h a l (1950) erreichten bei Anwendung von Formo-Sulfathiazol nur 30 % Schutz der Tiere. G o h a r untersuchte ausserdem die Wirkung des Succinylsulfathiazol. Die Schwere der Infektion war deutlich vermindert.

B u r r o w s (1953) berichtet über die Anwendung von Sulfaguanidin, Sulfapyrimidin und Sulfathiazol. Orale Gaben von Sulfaguanidin und Sulfapyrimidin in 12,5 % Lösung - einen Tag vor der Infektion 1 mal 125 mg und 1 mal 250 mg, am Infektionstag selbst 2 mal 125 mg - verminderten die Anzahl der Choleravibrionen und verkürzten die Krankheitsdauer. Sulfathiazol hatte in gleicher Dosierung einen schwächeren Effekt.

Bei allen erwähnten Versuchen wurde also eine günstige Beeinflussung der Infektion beobachtet. Doch besteht die Fragwürdigkeit eines Vergleiches zwischen der Cholerainfektion im Tierversuch und beim Menschen in der Tatsache, dass es nicht möglich ist, das klinische Bild der menschlichen Cholera beim Tier zu erzeugen. Bei der Tierinfektion entwickelt sich schnell eine Septikämie, aber das Erbrechen, die Durchfälle und der dadurch hervorgerufene Flüssigkeitsverlust, charakteristisch für die Cholera des Menschen, fehlen. Hinzu kommt, dass die Anzahl der Vibrionen nicht nur durch die Wirkung der Sulfonamide, sondern auch durch die Anwendung verschiedener Kulturmedien (hier: Tier, Blut und Gewebe; Mensch, Faeces), durch die Temperatur, die Inkubationszeit und die Variationen der normalen

Darmflora beeinflusst wird.

Trotzdem gab die relativ gute Wirksamkeit im Tierversuch Veranlassung, die Sulfonamide auch klinisch zu prüfen.

Der erste Bericht über die Therapie der Cholera mit Sulfonamiden stammt von P a s r i c h a u. a. 1939. Sie sahen damals bei Anwendung von Sulfapyrimidin gegenüber Bakteriophagen- und Ölbehandlung keinen bemerkenswerten Unterschied. Als im Jahre 1940 von R o b l i n und Mitarbeitern das Sulfaguanidin synthetisiert wurde und 1941 P a s r i c h a u. a. über günstige Behandlungsergebnisse mit diesem Sulfonamid berichteten, war der Anfang gemacht, für eine Reihe weiterer Versuche, die Cholera mit Sulfonamiden erfolgreich zu bekämpfen.

Der Übersicht halber soll zunächst eine tabellarische Zusammenfassung der therapeutischen Erfahrungen der einzelnen Autoren angeführt werden.

Autor	Anzahl der Behandelten	Sulfonamid	Dosierung	Verabfolgte Gesamtmenge	Applikation	Dauer der Therapie	Allgemeintherapie	Vibriofreie Stühle		Aufhören d. Durchfälle		Nachlassen d. Erbrechens
								Behandelte	Kontrollen	Behandelte	Kontrollen	
N.Chakravarty 1954	1908	Sulfaguanidin	———	———	peroral	———	Allgemeintherapie	———	———	———	———	———
Chopra u.a. 1941	218	Sulfaguanidin	Beginn: 5 g, dann alle 4 Std. 2,5 g	20 g	———	72 Std.	Allgemeintherapie	———	———	früher	später	———
L.W. Chu u.a. 1946	25	Sulfaguanidin	———	15 - 20 g	———	———	Allgemeintherapie	Kein Unterschied zw. Behandelten u.Kontrll.		früher	später	———
Gupta u.a. 1945	263	Sulfaguanidin	Beginn: 5 g, dann alle 4 Std. 2,5 g	———	———	———	Allgemeintherapie	———	———	———	———	———
Reimann 1946	30	Sulfaguanidin	———	———	———	———	Allgemeintherapie	———	———	nach 3,8 Tagen	nach 4,6 Tagen	———
Indian M.R. Fund.Assoz. 1943	174	Sulfaguanidin	Beginn: 5 g, dann alle 4 Std. 2,3 g	———	———	———	Allgemeintherapie	———	———	———	———	———
Indian M.R. Fund.Assoz. 1944	53	Sulfaguanidin	———	———	———	———	———	———	———	———	———	———
Indian M.R. Fund.Assoz. 1946	35 303	Sulfaguanidin	——— tgl. 15 g	———	———	———	———	———	———	———	———	———
Lahiri,S.C. 1948	111	Sulfaguanidin	———	———	———	———	———	———	———	———	———	———
1951	72	Sulfaguanidin	Beginn: 4 g, dann alle 4 Std. 2 g bis ohne Symptome	———	———	———	Allgemeintherapie	nach 9 Tagen	nach 12 Tagen	———	———	———
1956	8	Sulfaguanidin	Alle 4 Std. 4 g	———	peroral	20 Std.	Allgemeintherapie	nach kürzerer Zeit	nach längerer Zeit	———	———	———
Pasricha u.a. 1947	1118	Sulfaguanidin	———	———	———	———	Allgemeintherapie	———	———	———	———	———
	60	Sulfaguanidin	———	———	———	———	ohne Allgemeinth.	———	———	———	———	———
	463	Sulfaguanidin	———	———	———	———	———	———	———	———	———	———
S.C.Seal 1947	134	Sulfaguanidin	Beginn: 3 g, dann alle 3 Std. 3 g bis 2 Stühle/Tag dann für 1 Tag alle 6 Std. 1 g	———	peroral	———	ohne Allgemeinth.	———	———	———	———	———
Seal u.a. 1954	35	Sulfaguanidin	Beginn 4 g	durchsch. 25 g	———	———	Allgemeintherapie	früher	später	———	———	———

gangkommen d.	Nierensekretion	Infusionsmenge		Einfluss auf d.	Neben-	Mortalität		Erfolg
handelte	Kontrollen	Behand.	Kontr.	klin. Verlauf	wirkungen	Behand.	Kontr.	
----------	----------	------	------	Verschlechterung	---------	29,60%	19,5 %	schlecht
----------	----------	weniger	mehr	Verbesserung	keine	3,21 %	höher	+
----------	----------	weniger	mehr	keine Urämie bei d. Behandelten	----------	------	------	+
n 86 Anurien men 72 in 24 d. in Gang	Von 72 Anurien kamen 23 in 24 Std. in Gang	------	------	----------	---------	1,10 %	5 %	+
----------	----------	------	------	----------	---------	------	------	-------
----------	----------	------	------	----------	---------	1,72 %	6,32 %	+
----------	----------	------	------	----------	---------	17 %	75 %	++
----------	----------	------	------	----------	---------	18 % 3,4 %	38 % 2,9 %	+ -------
----------	----------	------	------	----------	keine	8,49 %	höher	+
----------	----------	------	------	----------	---------	30,55%	18,31%	schlecht
----------	----------	------	------	----------	keine	37,50%	höher	+
----------	----------	------	------	----------	---------	3,7 %	7,5 %	+
----------	----------	------	------	----------	---------	18,3 %	40,7 %	++
----------	----------	------	------	----------	---------	4,3 %	9,5 %	+
----------	----------	------	------	----------	keine	1,5 %	43,5 %	++
----------	----------	------	------	Dauer des akuten Stadiums verkürzt	---------	=	=	-------

Autor	Anzahl der Behandelten	Sulfonamid	Dosierung	Verabfolgte Gesamtmenge	Applikation	Dauer der Therapie	Allgemeintherapie	Vibriofreie Stühle		Aufhören d. Durchfälle		Nachlassen d. Erbrechens
								Behandelte	Kontrollen	Behandelte	Kontrollen	
L.W. Chu u.a. 1946	25	Sulfapyrimidin	----------	----------	----------	----------	Allgemeintherapie	=	=	nach 4,6 Tagen	nach 7,1 Tagen	----------
Reimann u.a. 1946	31	Sulfapyrimidin	----------	----------	----------	----------	Allgemeintherapie	----------	----------	----------	----------	----------
Indian M.R. Fund.Assoz. 1946	99	Sulfapyrimidin	tgl. 5 g	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------
S.C.Lahiri 1948	139	Sulfapyrimidin	Beginn: 2 g dann 4mal 1 g pro Tag	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------
Pasricha 1947	451	Sulfapyrimidin	----------	----------	----------	----------	Allgemeintherapie	----------	----------	----------	----------	----------
Indian M.R. Fund.Assoz. 1946	190	Succinyl-Sulfathiazol	tgl. 15 g	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------
Pasricha 1947	---	Phthalyl-sulfathiazol	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------
Y.S.N.Rao 1954	40	Phthalyl-sulfathiazol	Beginn: 2 g nach 8 Std. 1 g nach 8 Std. 2 g usw.	14 g	peroral	----------	Allgemeintherapie	nach 4 Tagen	nach 3,8 Tagen	----------	----------	----------
M.Abdulla u. D.K. Rohini 1950	43	Formo-Sulfathiazol	Beginn: 8 Tbl. dann jede Std. 2 Tbl.	25 Tbl.	peroral	----------	Eiswasser u. Salz zu trinken, keine Infusionen.	----------	----------	nach 6 - 8 Std.	----------	nach 6 - 8 Std.
S.S.Bhatnagar u.a. 1948	85	Formo-Sulfathiazol	1. Tag: 10 g 2. Tag: 2mal 4 g 3.-7. Tag:2mal 1g	Kinder:16g Frauen:23g Männer:25-30g	peroral u. rektal	7 Tage	keine Allgemeintherapie	am 5. Tag	später	nach 6 Std.	----------	nach 6 Std.
S.C.Lahiri 1951	64	Formo-Sulfathiazol	Beginn: 4 g, dann alle 4 Std. 2 g bis ohne Symptome	----------	----------	----------	Allgemeintherapie	----------	----------	----------	----------	----------
Lahiri 1951	61	Formo-Sulfacetamid	Beginn: 4 g, dann alle 4 Std. 2 g bis ohne Symptome	----------	----------	----------	Allgemeintherapie	am 10. Tag	am 12. Tag	----------	----------	----------

gangkommen d. handelte	Nierensekretion Kontrollen	Infusionsmenge Behand.	Kontr.	Einfluss auf d. klin. Verlauf	Neben-wirkungen	Mortalität Behand.	Kontr.	Erfolg
----------	----------	weniger	mehr	----------	-------	0 %	4 %	+
----------	----------	-------	------	Heilung am 3.Tg. Kontr.am 4,6.Tg.	-------	-------	------	-------
----------	----------	-------	------	----------	-------	1,9 %	2,9 %	+
----------	----------	-------	------	----------	-------	8,66 %	höher	+
----------	----------	-------	------	keinen Einfluss	-------	-------	------	-------
----------	----------	-------	------	----------	-------	2,3 %	2,9 %	-------
----------	----------	-------	------	----------	-------	7,3 %	10,1 %	(+)
----------	----------	-------	------	----------	-------	5 %	12,5 %	+
----------	----------	-------	------	----------	-------	7 %	41 %	++
		-------	------	nach 72 Std. geheilt	keine	4 %	60 %	++
----------	----------	-------	------	----------	-------	34,37%	18,31%	schlecht
----------	----------	-------	------	----------	-------	34,43%	18,31%	schlecht

In der voranstehenden Tabelle wurden die Arbeiten von 13 Autoren zusammengestellt. Unter den angewandten Präparaten überwiegt Sulfaguanidin, das in 16 Versuchen erprobt wurde, gefolgt von Sulfapyrimidin in 5 und Formo-Sulfathiazol in 3 Versuchsreihen. Ausserdem wurden in 2 Versuchen Phthalylsulfathiazol und in je einer Versuchsreihe Succinylsulfathiazol und Formo-Sulfacetamid geprüft.

Unter einer anfangs hohen Stoss- oder Sättigungsdosis von durchschnittlich 2 - 5 g und einer anschliessenden Erhaltungsdosis von ca. 2 - 2,5 g alle 4 Stunden (orale Applikation), wurde in den meisten Versuchen (19 von 27) eine mehr oder minder deutliche Senkung der Mortalität im Vergleich zu den Kontrollen erzielt.

Bis auf 4 Ausnahmen (B h a t n a g a r u. a. 1948; P a s r i c h a u. a. 1947; A b d u l l a und R o h i n i 1950; S e a l 1947, konnten ihre Patienten nicht in eine Klinik einweisen) wurde in allen Fällen - Sulfonamidbehandelte wie Kontrollen - eine Allgemeintherapie nach den oben dargelegten Prinzipien durchgeführt.

Bevor auf die Mortalität eingegangen wird, sei vorausgeschickt, dass die Prozentzahlen der einzelnen Autoren nicht miteinander verglichen werden dürfen, da die Schwere der einzelnen Epidemien ausserordentlich schwankte und die Patienten in verschiedenen Krankheitsstadien zur Behandlung kamen. Hier kann nur die relative Mortalität - d.h. die Mortalität der Gruppe mit Sulfonamidbehandlung im Vergleich zur Mortalität der Kontrollgruppe desselben Versuchs - in Betracht gezogen werden.

Unter den in der Tabelle aufgeführten Ergebnissen soll besonders auf die Arbeiten der vier zuletzt erwähnten Autoren, sowie auf einen Bericht der Indian. M. R. Fund. Assoz. 1944 hingewiesen werden, da hier über eine auffallend starke Senkung der Mortalität berichtet wird. S e a l führt 134 Kranke an, bei denen es unter Sulfaguanidin ohne Allgemeintherapie zu einer Senkung der Mortalität auf 1,5 %

(Kontroll - Mortalität 43,5 %) kam. P a s r i c h a u. a. erzielten bei 60 Patienten unter Sulfaguanidin (auch ohne Allgemeintherapie) eine Mortalität von 18,3 % (Kontroll - Mortalität 40,7 %). Nach einem Bericht der Indian M. R. Fund. Assoz. wurde bei 53 Kranken unter Sulfaguanidin eine Mortalität von 17 % (Kontroll - Mortalität 75 %) erhalten. Ob in diesem Falle eine Allgemeintherapie durchgeführt wurde, ist unbekannt. B h a t n a g a r u. a. erreichten bei 85 Patienten unter Formo-Sulfathiazol ohne Klinikeinweisung eine Mortalität von 4 % (Kontroll - Mortalität 60 %). A b d u l l a u. a. erhielten bei 43 mit Formo-Sulfathiazol behandleten Patienten unter ländlichen Verhältnissen eine Mortalität von 7 % (Kontroll - Mortalität 41 %).

Aus diesen Resultaten darf nicht der falsche Schluss gezogen werden, dass die Sulfonamidtherapie allein erfolgreicher sei, als die Sulfonamidtherapie in Verbindung mit der Allgemeintherapie. Diese Erfolge beruhen vielmehr auf einem frühzeitigen Therapiebeginn, da die Zeit, die sonst für den Transport in die Klinik benötigt wird, gewonnen wurde.

Im Gegensatz zu diesen günstigen Ergebnissen stehen die Beobachtungen von C h a k r a v a r t y (1954) und L a h i r i (1951). Beide Autoren berichten über eine Zunahme der Mortalität unter Formo-Sulfathiazol und Formo-Sulfacetamid bzw. Sulfaguanidin von 18 % auf mehr als 30 %. Dabei ist aber zu bedenken, dass C h a k r a v a r t y nicht die Kontroll - Mortalität der gleichen Epidemie anführt, sondern Vergleiche zu Mortalitätsziffern anderer Autoren (K o n a r u. a. 1951 und D a s u. a. 1951 und 1953) bringt. Die schlechten Ergebnisse L a h i r i s sind verständlich, wenn wir hören, dass die meisten seiner Patienten Flüchtlinge in reduziertem Ernährungs- und Allgemeinzustand waren und 42 % der Kranken in einem schweren Kollaps eingeliefert wurden.

Keine Besserung im Vergleich zu den Kontrollen erzielten S e a l u.a. 1954 bei 35 mit Sulfaguanidin behandelten Patienten. Ausserdem liegen zwei in der Indian M. R. Fund. Assoz. veröffentlichte Arbeiten vor, in welchen 190 und 303 Patienten mit Succinylsulfathiazol bzw. Sulfaguanidin behandelt wurden und ein Vergleich der Mortalität der Behandelten (2,3 %) mit der Mortalität der Kontrollgruppen (2,9 %) keinen signifikanten Unterschied ergibt.

Um einen Masstab für die Stärke und den Eintritt der Sulfonamidwirkung zu haben, untersuchten drei Autoren in sechs Versuchen während der Behandlung die Stühle auf Cholera-Vibrionen. Dabei fand sich in vier Versuchen, dass die Stühle der Sulfonamidbehandelten im Vergleich zu den Stühlen der Kontrollen früher frei von Vibrionen waren. L a h i r i (1956) erreichte dies bei 8 Patienten unter Sulfaguanidintherapie. Derselbe Autor berichtet 1951 über 72 und 61 Patienten, die unter Sulfaguanidin und Formo-Sulfathiazol am 9. bzw. am 10. Tag vibriofreie Stühle hatten im Gegensatz zu den Kontrollgruppen, bei welchen dies erst am 12. Tag der Fall war. B h a t n a g a r u. a. (1948) beschrieben bei 85 Patienten unter Formo-Sulfathiazol am 5. Tag nach Krankheitsbeginn ein Verschwinden der Cholerakeime im Stuhl.

Hingegen sahen C h u u. a. (1946) bei 25 mit Sulfaguanidin und 25 mit Sulfapyrimidin behandelten Patienten kein früheres Verschwinden der Vibrionen aus dem Stuhl.

Die durchschnittliche Dauer der Durchfälle war bei 25 Patienten unter Sulfaguanidintherapie verkürzt (C h u u. a. 1946). Über dieselbe Wirkung des Sulfaguanidins bei 218 Patienten berichten auch C h o p r a u. a. (1941). C h u und seine Mitarbeiter behandelten 25 Patienten mit Sulfapyrimidin und erhielten eine Verkürzung der Dauer der Durchfälle um durchschnittlich 2,5 Tage. Nach A b d u l l a u. a. (1950) und B h a t n a g a r u. a. (1948) sistierten bei 43 bzw. 85 mit Formo-Sulfathiazol thera-

pierten Patienten die Durchfälle schon 6 - 8 Stunden nach Beginn der ersten Sulfonamidgabe.

Die beiden letztgenannten Autoren beobachteten ferner in zusammen 128 Fällen 6 - 8 Stunden nach der ersten Formo-Sulfathiazolgabe ein Nachlassen des Erbrechens.

Hier interessiert ausserdem besonders, zu welchem Zeitpunkt die Nierensekretion wieder in Gang kam. Auffallend günstig waren die Ergebnisse G u p t a s und seiner Mitarbeiter (1945): Sie berichten über 263 Patienten. Von diesen waren in der Sulfonamidgruppe 86 anurisch; nach 24-stündiger Therapie kam die Nierensekretion bei 72 Patienten in Gang, während in der Kontrollgruppe in derselben Zeit von 72 Anurien nur 23 in Gang kamen.

Zusammenfassend lässt sich sagen: Die Sulfonamide senkten in den meisten Versuchen die Mortalität. Von entscheidender Bedeutung scheint ein frühzeitiger Beginn der Therapie zu sein. Dies ist verständlich im Hinblick darauf, dass bei fortschreitender Erkrankung schwere Störungen im Wasser-, Mineral- und Säurehaushalt des Organismus entstehen. Die besten klinischen Erfolge wurden mit Sulfaguanidin und Formo-Sulfathiazol erzielt. Sulfapyrimidin und Phthalylsulfathiazol beeinflussten die Mortalität weniger eindrucksvoll, während sich Succinylsulfathiazol nicht zu bewähren schien.

Allerdings ist eine Beurteilung des therapeutischen Wertes der einzelnen Sulfonamide wegen der beträchtlichen Schwankungen im Verlauf der verschiedenen Epidemien, wie auch im Krankheitsgeschehen des einzelnen Patienten und wegen der unterschiedlichen äusseren Versuchsbedingungen nur begrenzt möglich. Dazu kommt, dass sich die statistische Auswertung der Ergebnisse oft auf kleine Behandlungsserien bezieht, und daher keinen Anspruch auf absolute Gültigkeit erheben darf.

Trotzdem kann man behaupten, dass die Therapie der Cholera

mit Sulfonamiden einen deutlichen Vorteil gegenüber der Allgemeinbehandlung allein aufweist und bis heute die Methode der Wahl ist. Mit den Sulfonamiden haben wir - bei deren frühzeitiger Anwendung - ein Mittel zur Hand, das uns die Cholera wirksam bekämpfen lässt.

Antibiotika

Einer der ersten Berichte über Antibiotika - Forschung stammt von Loew und Emmerich 1899. Sie stellten die baktericide Wirkung eines aus Pyocyaneus-Kulturen extrahierten Fermentes, der Pyocyanase, auf Streptokokken und Staphylokokken fest. Zahlreiche Versuche der Folgezeit wurden gekrönt durch die Entdeckung des Penicillins von Alexander Fleming (1928). Seither wurden immer wieder neue Antibiotika entwickelt, in der Hoffnung, weitere Hilfsmittel zur Bekämpfung bisher schwer beeinflussbarer Infektionskrankheiten zur Hand zu haben.

Nach einer Definition von Waksmann (1941) sind Antibiotika: "Stoffe, die von Bakterien, Pilzen und anderen Pflanzen gebildet werden und gegenüber bestimmten Mikroorganismen in niedrigsten Konzentrationen bakteriostatische und baktericide Wirkung entfalten". Hierher gehören auch die synthetischen Antibiotika.

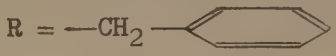
Im Folgenden werden die Antibiotika dargestellt, von deren therapeutischer Wirkung auf Choleravibrionen später zu berichten sein wird.

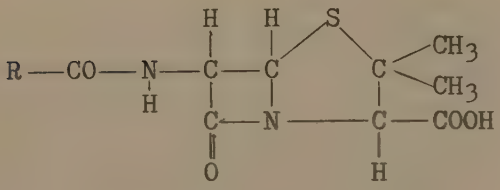
Penicillin:

Wird gewonnen aus dem Filtrat des Penicillium notatum. Es liegt darin in verschiedenen Formen vor. An dieser Stelle sei nur das in der Klinik am meisten angewendete Penicillin

G erwähnt.

Das Penicillinmolekül besteht aus einem viergliedrigen -Lactamring, welcher mit einem fünfgliedrigen Dimethylthiazolidin-carbonsäure-Ring kondensiert ist, sowie einer Seitenkette, durch deren Rest sich die einzelnen Penicillinarten unterscheiden. Im Falle des Penicillin G besteht dieser Rest aus einer Benzylgruppe.





Penicillin bildet als Säure mit Laugen Salze. Am meisten verwandt wird das Natriumsalz. Der Viererring des Penicillins ist sehr labil und wird bei Kontakt mit Schwermetallionen (besonders Cu, Zn, Hg und Pb), stärkeren Säuren oder Laugen zerstört. Die optimale Wirksamkeit liegt bei Ph 5-8.

Das Penicillin wird durch die Magensalzsäure zerstört und muss daher in säurefesten Kapseln oder parenteral zugeführt werden. Es wird in den oberen Darmabschnitten resorbiert. Der nicht resorbierte Rest wird im Dickdarm durch die Penicillinase der Colibakterien zerstört. Die Resorption erfolgt verhältnismässig schnell, ebenso die Elimination. Das Penicillin ist daher fast ungiftig.

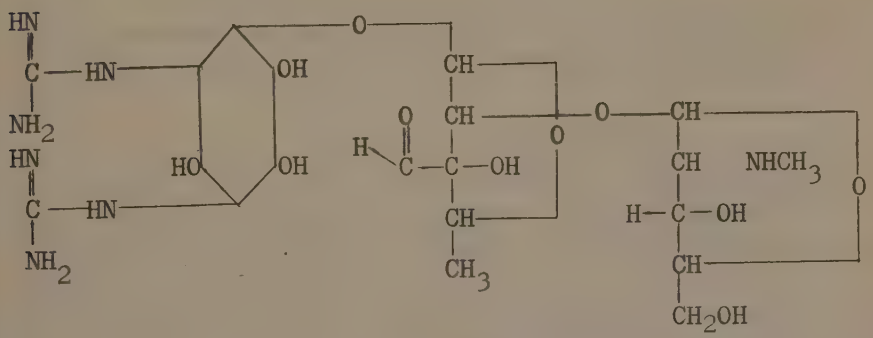
Ein Teil des Antibiotikums wird in der Leber zerstört, 40 - 70 % der applizierten Menge werden unverändert durch die Nieren ausgeschieden, und zwar durch tubuläre Sekre-

tion 90 %, durch Glomerulusfiltration 10 %.

Penicillin wirkt je nach Konzentration bakteriostatisch oder baktericid. Es scheint die Glutaminsäureresorption zu hemmen. Dies führt einmal zu einer Störung der Transaminierungen, zum andern zu einer Hemmung der Folinsäuresynthese. Die Folinsäure jedoch fungiert als Coenzym eines Fermentsystems für Bakterienwachstum und -teilung, d. h. Penicillin greift hemmend in einen Prozess ein, welcher Voraussetzung für die Vermehrung der Bakterien ist. Diese Wirkung betrifft vorwiegend grampositive Erreger.

S t r e p t o m y c i n :

Wird aus Streptomyces griseus gewonnen. Es setzt sich aus den beiden Komponenten Streptidin und Streptosamin zusammen. Ein Cyclohexanring, an dem in m-Stellung zwei Guanidingruppen hängen, bildet das Streptidin. Das Streptosamin besteht aus Streptose und N-Methylglucose.



Wie aus der Formel ersichtlich ist, enthält die Streptose eine Aldehydgruppe. Durch Reduktion derselben zu einer Alkoholgruppe, erhält man das Dihydrostreptomycin.

Das Streptomycin ist schlecht wasserlöslich und wird meist in Form seines Chlorhydrats oder Sulfats verwendet.

Streptomycin übt auf grampositive und gramnegative Erreger eine antibakterielle Wirkung aus. Ausserdem wird es, peroral verabreicht, im Magen-Darmkanal nur minimal resorbiert.

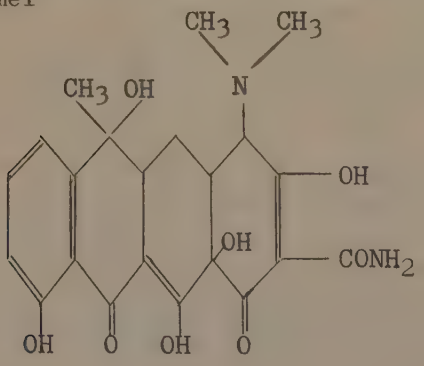
Die Elimination erfolgt zu 50 - 60 % in aktiver Form durch die Nieren. Es handelt sich hierbei um ausschliessliche Glomerulusfiltration.

Die Wirkungsweise ist noch nicht völlig geklärt. Streptomycin soll mit der Desoxyribonukleinsäure eine Verbindung eingehen, welche diese dem Bakterienstoffwechsel entzieht.

Als Nebenwirkungen des Streptomycin wurden beschrieben: Schädigungen des 8. Hirnnerven, allergische Knochenmarksreaktionen, Verdauungsstörungen, Nieren- und Leberschädigungen, Konvulsionen, Psychosen sowie allergische Hauterscheinungen.

T e t r a c y c l i n :

Ist das Dimethylamino-octahydro-pentaoxy-diketo-methyl-naphthacencarbonsäureamid. Es hat folgende Konstitutionsformel



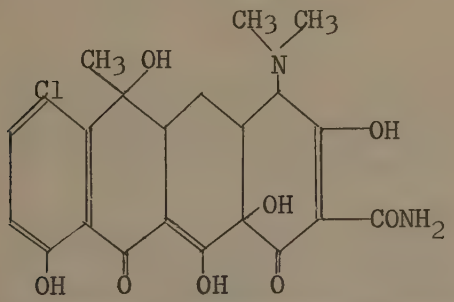
Tetracyclin wirkt auf grampositive und gramnegative Keime antibakteriell. Es zeichnet sich durch besonders gute Resorptionsverhältnisse aus, die in hohen Serum- und Gewebs-

konzentrationen ihren Ausdruck finden.

Die Verträglichkeit des Tetracyclins ist als gut zu bezeichnen. In seltenen Fällen kommt es zu allergischen Hauterscheinungen oder Schleimhautentzündungen der Mundhöhle, des Magens oder des Darms (Überwuchern pathogener Keime nach Zerstörung der physiologischen Flora).

Durch Chlorierung des Tetracyclins erhält man:

A u r e o m y c i n :



In der Natur wird es aus Streptomyces aureofaciens gewonnen. Bei normaler Temperatur ist es wasserunlöslich. In der Klinik wird es in Form seines Hydrochlorids angewendet.

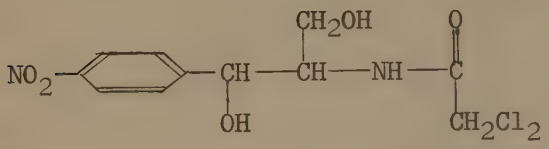
Es wird sowohl nach peroraler als auch nach parenteraler Gabe leicht resorbiert. Die Elimination erfolgt sehr langsam. 10 % werden unverändert durch die Nieren ausgeschieden, der Rest wurde im Organismus auf noch unbekannte Weise abgebaut.

Die Wirkung des Aureomycins erstreckt sich auf grampositive (weniger stark als Penicillin) und gramnegative Bakterien. Der genaue Wirkungsmechanismus ist noch nicht geklärt. Anscheinend werden Mn- und Mg -haltige Fermente gehemmt.

An Nebenwirkungen sind lokale Reizwirkung und Magen - Darmstörungen bekannt.

Chloromycetin:

Wurde 1947 zum ersten Mal aus Streptomyces venezuelae gewonnen. Heute wird es synthetisch hergestellt. Chemisch ist Chloromycetin p-nitro-2-dichloracetamid-1-3-propandiol.



Die klinische Bedeutung des Chloromycetins beruht vor allem auf seinem breiten Wirkungsspektrum, das neben einigen grampositiven Bakterien und Rickettsien insbesondere gramnegative Keime erfasst.

Die Resorption erfolgt rasch, die Elimination hauptsächlich durch die Nieren in Form antibiotisch unwirksamer Kopplungsprodukte; nur ein kleiner Teil erscheint im Harn in aktiver Form.

Chloromycetin ist relativ ungiftig. Allerdings kann es eine Reizung des Magen-Darmkanals verursachen.

Terramycin:

Wird aus dem Kulturfiltrat des Streptomyces rimosus hergestellt. Chemisch ist es ein Derivat des Naphthacen.

Seine Wirkung ist ähnlich der des Aureomycin. Die Resorption im Darm geschieht nur bis zu einem gewissen Grenzwert. Sie scheint von bestimmten Trägermechanismen abhängig zu sein. Die Elimination erfolgt in hoher Konzentration verhältnismässig schnell durch die Nieren.

Als Nebenwirkungen sind Kollapsgefahr (Dilatation der Gefässe) und Aureomycin-ähnliche Wirkungen zu erwähnen.

R o s e o m y c i n :

Wurde aus Streptomyces roseochromogenus isoliert.

Therapeutische Erfahrungen

Nach der erfolgreichen Anwendung der Antibiotika bei den verschiedenen Infektionskrankheiten, war es beinahe selbstverständlich, diese auch in die Therapie der Cholera einzuführen. Wie im Kapitel "Sulfonamide", wird auch hier zunächst die Wirksamkeit der einzelnen Antibiotika auf Choleravibrionen in vitro und im Tierversuch dargestellt.

Nach in vitro Versuchen von R. L. G a u l d (1949) wurde das Wachstum von Vibrio comma bei p_h 7,6 durch Chloromycetin in Konzentrationen von 0,005 mg/ml vollständig gehemmt. N a g a o (1951) berichtet über eine ähnliche Wirkung bei einer Konzentration von 12,5 µg Chloromycetin/ml und 25 mg Roseomycin/ml. Auch L a h i r i und Mitarbeiter (1956) stellten eine bakteriostatische Wirkung des Chloromycetin in vitro fest. Vergleichende Untersuchungen der Wirkungen von Chloromycetin und Terramycin liegen von S. N. D e u. a. (1952) vor. Die Autoren ermittelten die Wirksamkeit der beiden Antibiotika in Abhängigkeit vom p_h -Wert des Kulturmediums. Die Tabelle zeigt in kurzem die Resultate.

Antibiotikum	vibriostatisch wirkende Antibiotikakonzentration	
	p_h 7,5	p_h 8,4
Chloromycetin	1 - 10 µg/ccm	0,1 - 10 µg/ccm
Terramycin	1 µg/ccm	10 - 100 µg/ccm

Aus der Tabelle ist ersichtlich, dass sich die vibriostatische Wirkung des Chloromycetins bei Anstieg der Alkalität nicht ändert, während die des Terramycins nachlässt. Da die Cholera-Stühle alkalisch reagieren, scheint Chloromycetin gegenüber Terramycin im Vorteil zu sein, hinsichtlich seiner Wirkung auf Choleravibrionen in vivo. Allerdings spielen hier auch Resorption und Elimination der beiden Medikamente eine Rolle. Bei höherer Konzentration der beiden Antibiotika, erzielten die Autoren vibriocide Wirkung.

Nach einer Arbeit von A. D a s u. a. (1953) unterdrückt Terramycin bei einer Konzentration von 2 - 5 mg/ml das Wachstum von Choleravibrionen vollkommen. S. C. S e a l (1951) erreichte mit Aureomycin in Konzentrationen von 15 mg/ml vibriostatische, 50 mg/ml vibriocide Wirkung. Ähnliche Ergebnisse erzielten mit Aureomycin sowohl L a h i r i und seine Kollegen, als auch K h u n d a n o w u. a. (1957).

Versuche mit Streptomycin und Dihydrostreptomycin liegen von N a g a o (1951) und L a h i r i und Mitarbeitern (1956) vor. In beiden Berichten wurde eine antibakterielle Wirkung festgestellt. Der zuletzt genannte Autor konnte dieselbe Wirkung auch mit Penicillin G und Tetracyclin nachweisen.

N. C. M a l l i k untersuchte die Wirkung von Aureomycin in einem Kulturmedium von p_h 8. Er erreichte bei einer Konzentration von 1 - 10 µg/ml eine Hemmung des Bakterienwachstums, bei einer Konzentration von 2 - 20 µg/ml ein Absterben der Bakterien. S e a l und G h o s a l (1951) fanden eine vibriostatische und vibriocide Wirkung des Aureomycins bei einer Konzentration von 15 - 50 µl/ccm.

Ein weiteres Antibiotikum, Roseomycin, wirkt nach N a g a o (1951) in einer Konzentration von 25 mg/ml in vitro stärker antibakteriell als Streptomycin.

Nach M. H. G o h a r (1953) beträgt die bakteriostatische Konzentration verschiedener Antibiotika:

Chloromycetin:	1 - 4 µg/ml
Terramycin:	2 - 16 µg/ml
Aureomycin:	2 - 8 µg/ml
Dihydrostreptomycin:	1,5- 6 µg/ml

Aus diesen Versuchen ist ersichtlich, dass sämtliche angewendeten Antibiotika in vitro antibakterielle Wirkung entfalteten. Jedoch müssen hier diesselben Einwände gebracht werden, die bei den Sulfonamiden schon ausführlich dargestellt wurden. (Unterschiedliche Versuchsbedingungen der einzelnen Autoren; Unterschied der Kulturbedingungen in vitro im Vergleich zu den Kulturbedingungen in vivo.)

Um die Wirkung der Antibiotika in vivo zu prüfen, wurden verschiedene Tierexperimente durchgeführt.

In Versuchen von R. L. G a u l d u. a. (1949) wurde Chloromycetin an weissen Mäusen erprobt. Es wurde den Tieren zu verschiedenen Zeiten vor und nach der Inokulation einer mit Mucin versetzten Vibrionenkultur verabfolgt. In der einen Serie starben bei parenteraler Applikation 1 Stunde vor bis 2 Stunden nach der Infektion 2 von 90, gegenüber 50 von 60 unbehandelten Mäusen. 6 Stunden nach der Infektion gegeben, war Chlromycetin ohne Wirkung.

In einer anderen Versuchsreihe derselben Autoren, wurde Chloromycetin durch die Magensonde 2 und 6 Stunden nach der Infektion gegeben. Es starben von 120 so behandelten Tieren nur 3, während von 30 unbehandelten 22 starben. Ein weiterer Versuch zeigte, dass 0,5 - 2,0 mg Chloromycetin 2 Stunden nach der Infektion appliziert, eine ausgezeichnete Schutzwirkung ausübte. Von 178 Mäusen starben nur 3, dagegen 17 von 30 Kontrolltieren.

Übereinstimmend mit diesen Ergebnissen ist ein Bericht von E. O l e j n i k und S. D a v i d o v i t c h (1951). Dort konnten experimentell infizierte Mäuse durch Chloro-

mycetin in Dosen von 25 - 100 mg/kg Körpergewicht und durch Terramycin in Dosen von 5 - 15 mg/kg Körpergewicht (je nach Vibriotyp), eine halbe Stunde nach der Infektion verabreicht, vollständig geschützt werden. Gab man Terramycin 5 Stunden nach der Infektion, so mussten, um einen vollständigen Schutz zu erreichen, die Dosen auf 15 - 30 mg/kg Körpergewicht erhöht werden. 7 Stunden nach der Infektion waren selbst 300 mg/kg Terramycin wirkungslos.

N a g a o (1953) erreichte mit 0,5 - 1,0 mg Chloromycetin oder Roseomycin eine beträchtliche Senkung der Sterblichkeit infizierter Mäuse.

K h u n d a n o w und seine Kollegen (1957) erprobten Aureomycin und Streptomycin im Tierversuch. Aureomycin prophylaktisch in zwei Dosen von zusammen 15 000 E gegeben, schützte 67,5 % der Tiere, während alle unbehandelten starben. Gab man Aureomycin therapeutisch, so schützte es nur 20 % der Tiere. Eine einmalige prophylaktische Gabe von Streptomycin 3 Stunden vor der Infektion, zeigte keine Wirkung; wohl aber blieben 70 - 80 % der Tiere am Leben, wenn man Streptomycin zur Zeit der Infektion gab.Es starben nach einer Streptomycingabe 1 Stunde nach der Infektion, 10 - 20 %, 3 Stunden danach, 70-90 % der Mäuse.Auch D u t t a u.a. (1955) fanden, dass Aureomycin zwar prophylaktischen, doch keinen therapeutischen Wert im Tierversuch aufweist.

Die angeführten Tierversuche zeigen, dass Chloromycetin, Terramycin, Streptomycin und Roseomycin - frühzeitig gegeben - eine sehr gute Heilwirkung auf Cholerainfizierte Mäuse ausübten. Aureomycin dagegen schien sich eher als Prophylaktikum zu bewähren.

Auf die Fragwürdigkeit eines Vergleiches der Tierinfektion mit der menschlichen Cholerainfektion wurde Seite 23 hingewiesen.

Auch hier folgt zunächst eine tabellarische Zusammenstellung über die Erfahrungen der einzelnen Autoren bei der Antibiotika-Therapie der Cholera.

Autor	Anzahl der Behandelten	Antibiotikum	Dosierung	Verabfolgte Gesamtmenge	Applikation	Dauer der Therapie	Allgemeintherapie	Vibriofreie Stühle		Aufhören d. Durchfälle		Einfluss auf klin. Verlau
								Behandelte	Kontrollen	Behandelte	Kontrollen	
Chakravarty u.a. 1954	50	Chloromycetin	12 Pat.:Beginn 0,5 g, dann 6-stdl. 4 mal 0,25 g. 38 Pat.: 4-stdl. 3mal 0,5 g.	———	intravenös	———	Allgemeintherapie	sehr früh	später	früher	später	kein Einflus
Chaudhuri u.a. 1950	10	Chloromycetin	1. Tag: 6 g 2. Tag: 3 g 3. Tag: 3 g	12 g	peroral	3 Tage	Allgemeintherapie	nach 48 Std.	am 7. Tag	———	———	kein deutlic Einfluss
Chaudhuri u.a. 1952	20	Chloromycetin	Beginn:0,5 g,dann 6stdl. 0,25 g	1,2 g	intravenös	———	Allgemeintherapie	sehr früh	später	nach 2,7 Tagen	nach 4 Tagen	———
	20	Chloromycetin	Beginn:0,5 g,dann stdl. 0,25 g für 6 Std., dann 6-stdl. 0,5 g	4 g	peroral	2 Tage	Allgemeintherapie	nach 48 Std.	später	nach 2,7 Tagen	nach 4 Tagen	———
Rao u.a. 1954	57	Chloromycetin	4-stdl. 0,25 - 0,5 g	6,75 - 9 g	peroral	3 Tage	Allgemeintherapie	nach 2,8 Tagen	nach 3,8 Tagen	———	———	kein Einflus
Das u.a. 1951	36	Terramycin	Beginn: 1 g, dann nach 2 Std. 0,5 g, dann 6stdl. 0,5 g	6 - 7,5 g	peroral	3 Tage	Allgemeintherapie	nach 48 Std.	am 6. Tag	———	———	kein deutlic Einfluss
Das u.a. 1953	190	Terramycin	———	———	———	———	Allgemeintherapie	früher	später	———	———	———
Das u.a. 1953	20	Terramycin	———	———	intravenös	———	Allgemeintherapie	———	———	———	———	———
Konar und Sengupta 1951	50	Terramycin	Alle 6 Std. 0,5 g	6 g	intravenös	3 Tage	Allgemeintherapie	früher	später	———	———	kein Einflus
Lahiri und Guha 1956	8	Terramycin	Alle 4 Std. 0,5 g	2,5 g	———	20 Std.	Allgemeintherapie	———	———	———	———	———
Rao u.a. 1954	40	Aureomycin	Alle 6 Std. 0,25 - 0,5 g	4,5 - 5,6 g	peroral	3 Tage	Allgemeintherapie	1,9 Tage	3,8 Tage	früher	später	Besserung
Seal u.a. 1951	12	Aureomycin	zuerst: 6-stdl. 3mal 100 mg später: 6-stdl. 3mal 50 mg	———	intravenös	———	Allgemeintherapie	früher	später	———	———	———
Seal u.a. 1954	50	Aureomycin	3-stdl. 0,5 g oder 1 1/2stdl. 0,25 g		peroral	———	Allgemeintherapie	früher	später	früher	später	———
Reimann u.a. 1946	8	Streptomycin			———	———	———	———	———	———	———	———

d.	Dauer d. Erkrankung		Erforderliche Infusionsmenge		Neben-	Mortalität		Erfolg
	Behandelte	Kontrollen	Behandelte	Kontrollen	wirkungen	Behandelte	Kontrollen	
	———	———	=	=	keine	10 %	14 %	-
er	———	———	———	———	———	20 %	10 %	-
--	———	———	———	———	———	0 %	15 %	-
—	———	———	———	———	———	20 %	15 %	-
	———	———	———	———	keine	7 %	12,5 %	-
er	———	———	———	———	vermehrter Brechreiz	16,5 %	22,5 %	-
--	———	———	=	=	———	11,6 %	18,5 %	-
--	———	———	———	———	———	kein Unterschied		-
	———	———	———	———	keine	kein Unterschied		-
--	———	———	———	———	keine	kein Unterschied		-
	———	———	———	———	keine	2,5 %	12,5 %	+
—	kürzer	länger	———	———	bei 50mg keine; bei 100mg Erbrechen, Temperaturanstieg	33 %	25 %	-
—	Dauer des akuten Stadiums um 10 Std. verkürzt	———	———	———	Icterus, Urämie, Lungenkomplikationen oral weniger toxisch	kein Unterschied		-
—	3 Tage	4,6 Tage	———	———	———	———	———	———

In der voranstehenden Tabelle wurden die Arbeiten von 9 Autoren erfasst. Es handelt sich hierbei um 14 Versuchsserien, in welchen 4 verschiedene Antibiotika, nämlich Chloromycetin und Terramycin in je 5, Aureomycin in 3 Versuchen, Streptomycin in einem Versuch erprobt wurden.

Die Therapie begann im allgemeinen mit einer Stossdosis von 0,5 - 1 g und ging dann auf eine Erhaltungsdosis von 0,25 - 0,5 g alle 4 - 6 Stunden über. Die verabfolgte Gesamtdosis schwankte zwischen 1,2 g bis 12 g. Die Antibiotika wurden teils peroral, teils intravenös für die Dauer von durchschnittlich drei Tagen gegeben. Ausser S e a l u. a. sah keiner der Autoren einen Unterschied zwischen den beiden Applikationsarten. S e a l allerdings beobachtete, dass Aureomycin, peroral verabfolgt, weniger toxisch war, als intravenös appliziert. Alle Patienten, auch die Kontrollen, erhielten die übliche Allgemeintherapie. Über eine statistisch gesicherte Senkung der Mortalität konnte mit Ausnahme von R a o und seinen Mitarbeitern (1954) keiner der Autoren berichten. R a o erzielte bei 40 Patienten unter Aureomycin (0,5 g alle 6 Stunden) einen Rückgang der Mortalität von 12,5 % der Kontrollgruppe auf 2,5 % der behandelten Gruppe. Dabei ist allerdings zu erwähnen, dass für diesen Therapieversuch nur Patienten im Alter von 12 - 40 Jahren ausgewählt wurden. Somit fehlten gerade die Altersgruppen, die eine hohe Mortalität aufweisen, nämlich die Kinder und die Alten.

Verblüffend waren die bakteriologischen Ergebnisse. In sämtlichen Versuchen kam es zu einer sofortigen Abnahme der Erreger im Stuhl und zur völligen Vibriofreiheit innerhalb kurzer Zeit. Als besonders gute Beispiele hierfür seien die Arbeiten von R. N. C h a u d h u r i u. a. (1950), A. D a s u. a. (1951) und Y. S. N. R a o u. a. (1954) erwähnt: Ersterer berichtet über 10 Patienten, welche nach peroraler Einnahme von insgesamt 12 g Chloromycetin innerhalb von zwei Tagen vibriofreie Stühle aufwiesen, im Gegensatz zu den Kontrollpatienten, bei denen dies erst nach 7

Tagen der Fall war. A. D a s u. a. erreichten bei 36 Patienten unter Terramycin nach zwei Tagen Erreger-freie Stühle. Die Kontrollgruppe hatte erst 6 Tage nach Krankheitsbeginn bakteriologisch negative Stühle. Y. S. N. R a o u. a. beschrieben bei 40 Patienten unter Aureomycintherapie nach 1,9 Tagen (Unbehandelte nach 3,8 Tagen) ein Verschwinden der Choleraerreger im Stuhl.

Nach R. N. C h a u d h u r i u. a. (1952) war bei 40 Patienten nach Chloromycetin-Behandlung die durchschnittliche Dauer der Durchfälle von 4 auf 2,7 Tage herabgesetzt. Ähnliche Ergebnisse erreichten H. S. C h a k r a v a r t y bei 50 mit Chloromycetin, Y. S. N. R a o u. a. (1954) bei 40 mit Aureomycin und S. C. S e a l u. a. (1954) bei 50 mit Aureomycin behandelten Cholera-Patienten.

Während H. S. C h a k r a v a r t y , Y. S. N. R a o u. a. (1954) und N. R. K o n a r und S e n g u p t a (1951) keine Besserung des klinischen Bildes sahen, stellten R. N. C h a u d h u r i u. a. (1950) und A. D a s u. a. (1953) eine geringfügige, Y. S. N. R a o u.a. (1954), S. C. S e a l u. a. (1954) und R e i m a n n u. a. (1946) eine eindeutige Besserung des klinischen Verlaufs fest. Die beiden letzteren berichten dazuhin über eine Verkürzung des akuten Stadiums um 10 Stunden bzw. eine Verkürzung der Dauer der Erkrankung um durchschnittlich 1,3 Tage.

Zwischen den erforderlichen Infusionsmengen der Patienten mit, und derjenigen ohne Therapie durch Antibiotika, bestand kein Unterschied.

In drei Versuchen wurden toxische Nebenerscheinungen beobachtet.So berichten A. D a s u. a. (1951) über vermehrten Brechreiz nach Terramycingaben. Dieser könnte jedoch durch die Cholera allein schon hervorgerufen werden. S. C. S e a l u. a. (1951 und 1954) beschrieben Fieber, Erbrechen, Icterus, Lungenkomplikationen und vermehrtes Auftreten von Urämien nach Aureomycingaben.

Zusammenfassend kann man sagen: Chloromycetin, Terramycin, Aureomycin und Streptomycin führten zu keiner Senkung der Mortalität, doch wurden unter ihrer Therapie die Stühle teilweise früher geformt als in den Kontrollgruppen. Die eindrucksvollste Wirkung der Antibiotika war das schnelle Verschwinden der Vibrionen aus den Stühlen Cholera-infizierter Personen. Somit haben die Antibiotika zwar weniger therapeutische, doch umso mehr epidemiologische Bedeutung, indem sie die Möglichkeiten einer Ausbreitung der Cholera durch Kontaktinfektion oder verunreinigte Gewässer vermindern.

Kombination Sulfonamide und Antibiotika:

Nach Darstellung der Bedeutung der Sulfonamide und Antibiotika in der Therapie der Cholera wären nun Berichte über eine Kombinationstherapie zu erwarten. Leider liegt nur eine Arbeit über die kombinierte Anwendung von Sulfonamiden und Antibiotika in vitro und im Tierversuch vor : M. H. Gohar (1953) verwendete Dihydrostreptomycin in Verbindung mit Sulfaguanidin oder Succinylsulfathiazol, sowie Trulfamycin, ein Kombinationsprodukt von Dihydrostreptomycin und 3 Sulfonamiden, und erzielte hiermit eine Potenzierung der antibakteriellen Wirkung in vitro. Im Tierversuch wies die Anwendung von Trulfamycin oder Dihydrostreptomycin kombiniert mit Succinylsulfathiazol günstigere Ergebnisse auf, als Dihydrostreptomycin - Gabe allein.

Auf Grund dieser Versuche wäre es wünschenswert, dass Kombinationspräparate auch bei der menschlichen Cholera-Infektion erprobt werden. Vielleicht wirken sie dort ebenso potenziert wie in vitro und im Tierversuch.

Prophylaxe mit Sulfonamiden und Antibiotika:

Auf Grund der antibiotischen Eigenschaften der Sulfonamide und Antibiotika, sahen sich einige Autoren veranlasst, an eine Chemoprophylaxe mit diesen Medikamenten zu denken. R. L. Gauld (1949) vermutet, dass Chloromycetin ein wirksames Prophylaktikum wäre. Leider existiert kein Versuch der dies bestätigte. Peterson (1946) berichtet von einer fünf-tägigen Sulfapyrimidin-Prophylaxe (täglich 1 g). Er behandelte so 2205 Personen, von denen nur 2 an Cholera erkrankten. Allerdings erkrankten von 2563 Kontrollpersonen auch nur 11, sodass eine prophylaktische Wirkung des Sulfapyrimidins statistisch nicht gesichert ist.

Gohar (1953) beobachtete eine Unterdrückung von Vibrio-Antagonisten in der Darmflora bei Anwendung von Chemoprophylaktika.

In neuerer Zeit wurde von amerikanischen Autoren eine Choleraprophylaxe mit Phthalylsulfacetamid empfohlen.

Wie aus diesen Ergebnissen ersichtlich ist, besteht heute noch keine einheitliche Meinung über die Wirksamkeit der Sulfonamide und Antibiotika in der Chemoprophylaxe der Cholera.

Zusammenfassung und weitere Entwicklungsmöglichkeiten.

Über die Bedeutung der Sulfonamide und Antibiotika in der Therapie der Asiatischen Cholera, kann auf Grund der voranstehenden Versuche folgendes gesagt werden: Neben der Chemotherapie ist die Allgemeintherapie auch heute noch von entscheidender Bedeutung. Schwer resorbierbare

Sulfonamide sind bis jetzt die einzigen Chemotherapeutika, welche die Mortalität der Cholera senken. Als solche kommen vor allem Sulfaguanidin und Formo-Sulfathiazol in einer Sättigungsdosis von ca. 4 g und einer Erhaltungsdosis von ca. 2 g alle 4 Stunden in Betracht.

Die Antibiotika enttäuschten hinsichtlich ihres Einflusses auf die Mortalität, bewirkten jedoch in sehr kurzer Zeit vibrionenfreie Stühle. Sie sind aus diesem Grunde von epidemiologischem Interesse, indem sie die Möglichkeit einer Ausbreitung der Cholera durch Kontaktinfektion oder verunreinigtes Wasser herabsetzen.

Die Wirkung der Sulfonamide und Antibiotika als Prophylaktika bei Epidemien wird unterschiedlich beurteilt.

Trotz aller Therapieversuche beträgt die Mortalität der Cholera - in Abhängigkeit von der Schwere der Epidemie, dem Zeitpunkt innerhalb derselben und äusseren resistenzmindernden Umständen (Hungersnöte usw.) - auch jetzt noch bis zu 37 %. Man kann sich daher mit dem heutigen Stand der Therapie nicht zufrieden geben. Doch welche Möglichkeiten bestehen, die Cholera-Mortalität weiter zu senken?

In erster Linie entscheidend, ist ein frühzeitiger Therapiebeginn. Es ist verständlich, dass Chemotherapeutika wenig wirksam sind, wenn sich erst einmal eine Exsikkose mit ihren Folgen entwickelt hat. Ein Bericht von B h a t n a g a r u. a. (1948) scheint diese Behauptung zu beweisen.

Gibt es noch weitere Möglichkeiten, die Cholera-Sterblichkeit zu senken?

Hier muss zunächst an die Forderungen einer wirksamen Choleratherapie, wie sie Seite 11 dargestellt wurden, erinnert werden. Dabei fällt auf, dass in keinem der Therapieversuche die Forderung einer Neutralisation der durch den Zerfall der Bakterien freigesetzten Endotoxine, berücksichtigt wurde. Es sind jedoch die bakteriellen Toxine,

eventuell zusammen mit allergischen Reaktionen, welche die schweren Allgemeinsymptome hervorrufen. Theoretisch käme zur Beseitigung derselben z.B. eine Austauschtransfusion in Betracht. Technisch allerdings ist eine solche, bei grossen Epidemien in hygienisch unterentwickelten Ländern kaum durchführbar.

Ein weiterer Vorschlag wäre die Anwendung von Corticosteroiden. Zu Beginn der Cortisonära galt die Cortisonapplikation bei Infektionskrankheiten als absolut kontraindiziert. In der Folgezeit zeigte es sich jedoch in zahlreichen Versuchen, dass Corticosteroide zusammen mit Chemotherapeutika gegeben, ausgezeichnete Resultate bei der Therapie von Infektionskrankheiten aufwiesen. Sie stellen zwar keine causale Therapie dar, haben sich aber bei der Überwindung bedrohlicher Situationen, wie sie durch allergische Reaktionen und die Wirkung bakterieller Toxine hervorgerufen werden, bestens bewährt.

Vielleicht gelingt es daher, durch eine Kombination von Allgemeintherapie, Chemotherapie und Corticosteroidgaben, die Mortalität bei zukünftigen Cholera - Epidemien weiter zu senken.

Literaturverzeichnis:

Abdou, S.
" Susceptibility to Cholera "
Lancet 1948, S. 903

Abdulla, M. and Rohini, D. K.
" Chemotherapy of Cholera with a New Sulphone Compound "
Indian med. Gaz. 1950, S. 202

Bhatnagar, S. S., Fernandes, F., De Sa, J. and Divekar, P. V.
" A New Sulpha Compound and its Use in Human Cholera Infection "
Nature 1948, S. 395

Bhatnagar, S. S. und Mitarbeiter
" The Treatment of Cholera "
Brit. med. J. 1948, S. 650

Bhatnagar, S. S., De Sa, Fernandes, F. and Divekar, P. V.
" Chemotherapy of Cholera with a New Sulphonamide Compound "
Brit. med. J. 1948, S. 719

Burrows, W.
J. Infect. Dis. Chicago, 1953, S. 152

Chakravarty, N.
" Some Factors Influencing the Mortality in Cholera "
Calcutta med. J. 1954, S. 41

Chakravarty, H. S., Mondal, A., Mukherjee, A. M. and Pal, N. G.
" Further Observations on Intravenous Chloramphenicol in Cholera "
J. Indian Med. Assoz. 1954, S. 331

Chaudhuri, R. N.
" Notes on some Remedies."Dehydratation and its Treatment"
Indian med. Gaz. 1950, S. 257

Chaudhuri, R. N., Ghosal, S. and Rai Chaudhuri, M. N.
" Chloromycetin in the Treatment of Cholera "
Indian med. Gaz. 1950, S. 398

Chaudhuri, R. N., Ghosal, S. C., Mondal, A. and Chakravarty, N. K.
" Treatment of Cholera with oral and i.v. Chloromycetin "
Indian med. Gaz. 1952, S. 455

Chu, L. W., Huang, C. H., Chang, C. T. and Kao, H. C.
" Sulfonamide Drugs in the Treatment of Cholera "
Amerik.J. Trop. Med. 1946, S. 821, 825

Collier, H. O. J., Hall, I. F. and Waterhouse, P. D.
" Studies in the Chemotherapy of Cholera "
Ann. Trop. Med. and Parasit. 1949, V. 43

Das, A., Ghosal, S., Gupta, S. K., Chaudhuri, R. N.
" Terramycin in Cholera "
Indian med. Gaz. 1951, S. 437

Das, A., Ghosal, S., Mondal, A. and Gupta, S. K.
" Terramycin in Cholera "
J. Indian Med. Ass. 1953, S. 268

Das, A., Ghosal, S., and Gupta, S. K.
" Intravenous Terramycin in Cholera "
J. Indian Med. Ass. 1953, S. 272

De, S. N., Bhattacharyya, K. and Raychaudhuri, P. K.
" In Vitro Study of the Actions of Terramycin and Chloromycetin against Vibrio cholerae "
Calcutta med. J. 1952, S. 360

Dutta, N. K. and Habbu, M. K.
" Experimental Cholera in Infant Rabbits: A Method for Chemotherapeutic Investigation "
Brit. J. Pharmacol. and Chemotherap. 1955, S. 153

Gauld, R. L., Schlingmann, A. S., Jackson, E. B., Manning, M. C., Batson, H. C. and Campbell, Ch. C.
" Chloramphenicol in Experimental Cholera Infections "
J. Bacteriology 1949, S. 349

Gohar, M. H.
" Sensivity of the Cholera Vibrio to Antibiotics "
J. Trop. Med. and Hyg. 1953, S. 289

Gupta, S. K., Chatterjee, B. C., Paul, B. M. and Ghose, R. N.
" Sulfanilylguanidine in Cholera "
Indian med. Gaz. 1945, S. 288

Gsell, O.
" Chemotherapie akuter Infektionskrankheiten durch Ciba 3714 (Sulfanilamidothiazol) "
Schweizerische Medizinische Wochenschrift 1940, S. 342

Hauschild,
Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie

Henning, N. und Stadler, H.
" Die Behandlung akuter und chronischer Diarrhöen nicht infektiöser Genese mit Sulfaguanidin "

Deutsche Wochenschrift fürVerdauungs- und Stoffwechsel-erkrankungen 1949, Band 9, Heft 3

Indian Research Fund Assoziation
1943, S. 1 - 7 ; ref. Trop. Dis. Bulletin 1946, S. 129
1944, S. 1 - 4 ; ref. Trop. Dis. Bulletin 1946, S. 130
1946, S. 1 - 4 ; ref. Trop. Dis. Bulletin 1947, S. 998

K a u f m a n n , E.
Cholera
Lehrbuch der Speziellen pathologischen Anatomie
Band 1b, S. 1123

K h u n d a n o w , L. E., A z a r g i n o w a , F. S. and S h u r k o , E. D.
" Effect of Immune Serum and some Antibiotics on Experimantal Cholera Infection "
J. Microbiol., Epidemiol. and Immunbiol. London 1957

K l e i n , K.
" Elkosin, ein neues Sulfonamidpräparat "
Neue Medizinische Welt 1950, Januar Nr. 3

K o l l e - H e t s c h
" Cholera "
Experimentelle Bakteriologie und Infektionskrankheiten

K o n a r , N. R. and S e n g u p t a , A. N.
" Terramycin in Cholera "
Indian med. Gaz. 1951, S. 469

K o s z l e r , V.
" Behandlung von Durchfallserkrankungen der Kinder mit Formo-Cibazol."
Österreichische Zeitschrift für Kinderheilkunde und Kinderfürsorge 1953, Band IX, Heft 2

L a h i r i , S. C.
" Sulfadiazine and Sulfaguanidine in Cholera "
Indian med. Gaz. 1948, S. 24

" Chemotherapy in Cholera "
Brit. med. J. 1951, S. 500

L a h i r i , S. C., B a s u , S. N., C h a t t e r - j e e , S. N., M u k h e r j e e , A. M. and N e o g y , K. N.
" Antibiotic Sensitiveness of Strains of Cholera Vibrio isolated during Recent Epidemic in Calcutta "
Indian J. med. Res. 1956, S. 393 ; ref. Trop. Dis. Bulletin 1956, S. 1424

L a h i r i , S. C. and G u h a , A. C.
" Antibacterial Effects of some Synthetic Compounds on Vibrio Cholerae and other Organisms "
J. Indian med. Ass. 1956, S. 161

M a l l i k , N. C.
" Sensivity of Vibrio Cholerae to Tetracycline "
Calcutta med. J., 1958, S. 1

M a n s o n - B a h r , Ph. H.
" Cholera "
Manson's Tropical Diseases

M a r t i s c h n i g , E. und S w o b o d a , W.
" Erfahrungen mit einem neuen schwer löslichen Sulfonamidderivat "
Wiener Klinische Wochenschrift 1951, S. 981

M a y e r , M.
Exotische Krankheiten (1929)

M e i e r , R., Allemann, O. und M e r z , E.
" Ciba 3714, ein neues Chemotherapeutikum der Sulfanilamidreihe "
Schweizerische Medizinische Wochenschrift 1940, S. 338

M e i e r , R., Allemann, O., und v. M e y e n b u r g , H.
" 6-Sulfonilamido - 2,4 - dimethylpyrimidin "
Schweizerische Medizinische Wochenschrift 1944, S. 1091

N a g a o , J.
" Studies on the Antibiotic Substances from Actinomyces "
Tohoku J. Exper. Med. 1951, S. 268 ;
ref. Trop. Dis. Bulletin 1952. S. 265

" Comparative Study of Roseomycin, Streptomycin, Chloramphenivol and Homosulfanilamide on the Effect of Experimental Cholera Infections "
Tohoku J. Exper. Med. 1953 , S. 191
ref. Trop. Dis. Bulletin 1954, S. 383

N a u k , E. G.
" Cholera asiatica "
Handbuch der Inneren Medizin, Band I, Teil 2

" Cholera "
Die Infektionskrankheiten des Menschen und ihre Erreger, Band I, S. 632

N e i p p , L., A l l e m a n n , O. und M e i e r , R.
" Experimentelle Untersuchungen über ein neues schwer lösliches Sulfonamidderivat: Formo-Cibazol "
Schweizerische Medizinische Wochenschrift 1948, S. 689

O l e j n i k , E. and D a v i d o v i t c h , S.
" Action of Terramycin and Chloromycetin on Cholera Vibrio in Mice "
Nature 1951, S. 654

Pasricha, C. L., Paul, B. M., Gupta, D. A. C. and Das, A. K.
" Sulfaguanidine in the Treatment of Cholera "
Indian med. Gaz. 1947, S. 518
" Sulfadiazine in the Treatment of Cholera "
Indian med. Gaz. 1947, S. 518
" Sulfasuxidine in the Treatment of Cholera "
" Phthalylsulfathiazol in the Treatment of Cholera "
Indian med. Gaz. 1947, S. 656

Peterson, J. S.
" Epidemiological Studies in Cholera.
I Sulfadiazine Prophylaxis against Cholera "
Chinese med. J. 1946, S. 271;
ref. Trop. Dis. Bulletin 1947, S. 1065

Pollitzer, R.
" Cholera Studies. 10 Epidemiology "
Bull. World Health Organization Geneva, 1957, S. 783, 67
ref. Trop. Dis. Bulletin 1958, April

Rao, Y. S. N., Balasubramanian, C. S. and Ramachandra Rao, A.
" A Comparativ e Study of Phthalylsulfathiazol, Chloromycetin and Aureomycin in the Treatment of Cholera "
Indian med. Gaz. 1954, S. 207

Reimann, H. A., Chang, G. C. T., Chu, L. W., Liu, P. Y. and Ou, Y.
" Asiatic Cholera. Clinical Study and Experimental Therapy with Streptomycin "
Amerik. J. Trop. Med. 1946, S. 631

Rodenwaldt - Bader
Lehrbuch der Hygiene, S. 503

R o g e r s , L.
" Thirty Years Research on the Control of Cholera Epidemics "
Brit. med. J. 1957, S. 1193

S e a l , S. C.
" Sulfaguanidine in the Treatment of Cholera under Rural Conditions "
J. Indian med. Ass. 1947, S. 85

S e a l , S. C., G h o s a l , S. C. and G h o s h , M. M.
" A Preliminary Trial of Aureomycin (i.v.) in the Treatment of Cholera "
Indian med. Gaz. 1951, S. 287

S e a l , S. C., G h o s h , M. M., and G h o s a l , S. C.
" Further Trial of Aureomycin in the Treatment of Cholera "
Brit. Med. J. 1954, S. 740

S h o u s h a , A. T.
" Cholera epidemic in Egypt (1947). A Preliminary Report "
Bull. World Health Organization 1948, S. 353
ref. Trop. Dis. Bulletin 1949, S. 462

S w a r o o p , S.
" Endemicity of Cholera in India "
Indian Med. Res. 1951. S. 141
ref. Trop. Dis. Bulletin 1952, S. 390

Lebenslauf

Als Tochter des Dipl. Ing. Heinrich Lutz und seiner Ehefrau Hilde, geb. Müller, wurde ich am 11. 4. 1937 in Berlin - Charlottenburg geboren. 1943 zogen meine Eltern nach Ellwangen / Jagst, wo ich noch im gleichen Jahr in die Volksschule eintrat und ab 1947 das humanistische Gymnasium besuchte. 1948 siedelten wir nach Nürnberg über. Hier ging ich in das Realgymnasium am Egydienberg und legte im Juni 1956 das Abitur ab.

Im Wintersemester 1956 begann ich mit dem Medizinstudium in Tübingen. Nach zwei Semestern wechselte ich nach Erlangen, wohin meine Eltern schon 1955 gezogen waren. Nachdem ich dort im April 1959 die ärztliche Vorprüfung bestanden hatte, hörte ich die klinischen Vorlesungen je ein Semester in Freiburg und Tübingen. Seit dem Sommersemester 1960 studiere ich in Erlangen, wo ich im Frühjahr 1962 das Staatsexamen abzulegen beabsichtige.